

Aus dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik
Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Kommissarischer Leiter: PD Dr. med. Stefan Gräber

Einfluss der totalen mesorektalen Exzision auf das Langzeitüberleben nach Rektumresektion

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2013

vorgelegt von: Torsten David Roberg
geboren am 28.12.1985 in Neuwied

Meinen Eltern

In Liebe und Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	10
1 Zusammenfassung	12
Summary	14
2 Einleitung	16
2.1 Darmkrebs in Deutschland	16
2.2 Das Rektumkarzinom	19
2.3 Die totale mesorektale Exzision (TME)	23
2.4 Klinischer Stellenwert der TME	25
2.5 Klassifikation und Kodierung des Rektumkarzinoms	27
2.6 Prognostische Faktoren	28
2.7 Fragestellung der Arbeit	30
3 Beobachtungsgut und Methodik	32
3.1 Datenerhebung	32
3.2 Patientendaten	32
3.3 Statistische Methoden	33
4 Ergebnisse	36
4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	36
<i>4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung</i>	36

4.1.2	<i>Regionale Herkunft</i>	37
4.1.3	<i>Body-Mass-Index</i>	38
4.1.4	<i>CEA-Serumkonzentration</i>	38
4.1.5	<i>Komorbidität</i>	39
4.1.6	<i>UICC-Stadium</i>	39
4.1.7	<i>Karzinomlokalisation</i>	39
4.1.8	<i>Primärtumorgröße</i>	40
4.1.9	<i>Lymphknotenbefall</i>	41
4.1.10	<i>Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa</i>	41
4.1.11	<i>Fernmetastasierung bei Diagnosestellung</i>	42
4.1.12	<i>Grading</i>	42
4.1.13	<i>Operationsverfahren</i>	42
4.1.14	<i>Resektionsstatus</i>	43
4.1.15	<i>Komplikationen</i>	43
4.1.16	<i>Neoadjuvante Radiochemotherapie</i>	44
4.1.17	<i>Nachsorgeverhalten</i>	44
4.2	Gesamtüberleben	44
4.2.1	<i>Gesamtüberleben</i>	44
4.2.2	<i>Gesamtüberleben nach Geschlecht</i>	45
4.2.3	<i>Gesamtüberleben nach Alter</i>	45
4.2.4	<i>Gesamtüberleben nach Body-Mass-Index</i>	46

4.2.5	<i>Gesamtüberleben nach CEA-Serumkonzentration</i>	46
4.2.6	<i>Gesamtüberleben nach UICC-Stadium</i>	48
4.2.7	<i>Gesamtüberleben bei Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa</i>	49
4.2.8	<i>Gesamtüberleben nach Karzinomlokalisierung</i>	49
4.2.9	<i>Gesamtüberleben nach Operateurerfahrung</i>	49
4.2.10	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumorabstandes zum aboralen Resektionsrand</i>	52
4.2.11	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie</i>	52
4.2.12	<i>Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Komorbidität</i>	53
4.2.13	<i>Gesamtüberleben nach Progression</i>	55
4.2.14	<i>COX-Regression signifikanter Variablen</i>	57
4.3	Progressionsfreies Überleben	57
4.3.1	<i>Beobachtung und Einflussfaktoren von Lokalrezidiven</i>	58
4.3.2	<i>Beobachtung und Einflussfaktoren von Fernmetastasen</i>	62
5	Diskussion	66
6	Literaturverzeichnis	79
7	Dank	90
8	Lebenslauf	91

Abkürzungsverzeichnis

5-JÜR	5-Jahres-Überlebensrate
Abb.	Abbildung
APC	adenomatous polyposis coli
AR	anteriore Resektion
BMI	Body-Mass-Index
BRAF	b – rapidly growing fibrosarcoma
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonales Antigen
DCC	deleted in colon cancer
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ICD	Internationale Statistische Klassifikation von Krankheiten
IGF	insulin-like growth factor
ki – ras	kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MLH – 1	mutL homolog 1, colon cancer, nonpolyposis type 2 (E. coli)
MSH	mutS homolog
neoRCT	neoadjuvante Radiochemotherapie
PME	partielle mesorektale Exzision
PMS – 2	postmeiotic segregation increased 2
RCT	Radiochemotherapie
Tab.	Tabelle

TAR	tiefe anteriore Resektion
TEM	transanal–endoskopische Mikrochirurgie
TME	totale mesorektale Exzision
UICC	Union internationale contre le cancer
z. B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland im Jahr 2006 [88]
- Abb. 2: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2006 [88]
- Abb. 3: Darstellung der deutschlandweiten Inzidenzraten von Darmkrebs für Männer (blau) und Frauen (rot); Stand 2007, altersstandardisiert, Europastandard, pro 100.000 [26]
- Abb. 4: Darstellung der deutschlandweiten Mortalitätsraten von Darmkrebs für Männer (blau) und Frauen (rot); Stand 2008, altersstandardisiert, Europastandard, pro 100.000 [26]
- Abb. 5: Genetisches Modell der kolorektalen Kanzerogenese [9]
- Abb. 6: Algorithmus zum radikalchirurgischen Vorgehen [53, 94]
- Abb. 7: Grenzlammellen im kleinen Becken (modifiziert nach Stelzner 2003 aus Praxis der Viszeralchirurgie, onkologische Chirurgie von Siewert JR et al., 2. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006)
- Abb. 8: Altersverteilung der Patienten
- Abb. 9: Altersverteilung der Patienten nach Geschlecht
- Abb. 10: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs
- Abb. 11: Gesamtüberleben nach Geschlecht der Patienten
- Abb. 12: Gesamtüberleben nach Alter der Patienten
- Abb. 13: Gesamtüberleben nach BMI
- Abb. 14: Gesamtüberleben nach CEA-Serumkonzentration
- Abb. 15: Gesamtüberleben nach UICC-Stadien
- Abb. 16: Gesamtüberleben bei Lymphangiosis carcinomatosa
- Abb. 17: Gesamtüberleben bei Hämangiosis carcinomatosa
- Abb. 18: Gesamtüberleben nach Karzinomlokalisation

- Abb. 19: Gesamtüberleben nach Operateurerfahrung
- Abb. 20: Gesamtüberleben nach Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand
- Abb. 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie
- Abb. 22: Gesamtüberleben der Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität im Vergleich zum restlichen Kollektiv
- Abb. 23: Gesamtüberleben der Patienten mit pulmonaler Komorbidität im Vergleich zum restlichen Kollektiv
- Abb. 24: Gesamtüberleben der Patienten mit Diabetes im Vergleich zum restlichen Kollektiv
- Abb. 25: Gesamtüberleben der Patienten mit einem Lokalrezidiv im Vergleich zum restlichen Kollektiv
- Abb. 26: Gesamtüberleben der Patienten mit Metastasen im Vergleich zum restlichen Kollektiv
- Abb. 27: Lokalrezidivfreies Überleben nach UICC–Stadium
- Abb. 28: Lokalrezidivfreies Überleben nach CEA–Serumkonzentration
- Abb. 29: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie
- Abb. 30: Lokalrezidivfreies Überleben nach Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand
- Abb. 31: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Hämangiosis carcinomatosa
- Abb. 32: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa
- Abb. 33: Metastasenfreies Überleben nach UICC–Stadium
- Abb. 34: Metastasenfreies Überleben nach CEA–Serumkonzentration
- Abb. 35: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie
- Abb. 36: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit einer Hämangiosis carcinomatosa

Abb. 37: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa

Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Inzidenz- und Mortalitätsraten deutscher Krebsregister für das Rektumkarzinom in Deutschland (2007) [3, 5, 21, 22, 23, 30, 52]
Tab. 2:	TNM-Klassifikation für das Rektumkarzinom, 6. Edition aus dem Jahr 2002 nach UICC [96]
Tab. 3:	Tumorstadien des Rektumkarzinoms nach UICC [96]
Tab. 4:	Übersicht der erhobenen Variablen
Tab. 5:	Regionale Herkunft der Patienten
Tab. 6:	BMI der Patienten in kg/m^2
Tab. 7:	CEA-Serumkonzentration in Abhängigkeit des Tumorstadiums
Tab. 8:	Verteilung der Tumorstadien nach Rektumdrittel
Tab. 9:	Verteilung der betroffenen Rektumdrittel nach Geschlecht
Tab. 10:	Primärtumorgröße
Tab. 11:	N-Klassifikation
Tab. 12:	Anzahl an histologisch untersuchten Lymphknoten
Tab. 13:	Anzahl an befallenen Lymphknoten
Tab. 14:	Differenzierungsgrad der Karzinomzellen
Tab. 15:	Übersicht der angewandten Operationsverfahren
Tab. 16:	Komplikationsrate im Verhältnis zum BMI (kg/m^2) der Patienten
Tab. 17:	Komplikationsarten und Häufigkeiten
Tab. 18:	Kumulierte Überlebensraten nach 5 Jahren der UICC-Stadien
Tab. 19:	Ergebnisse für das Cox-Modell der Überlebenszeit
Tab. 20:	Verteilung neu aufgetretener Fernmetastasen

- Tab. 21: Übersicht von Alters- und Geschlechtsverteilung verschiedener Kollektive
[1, 4, 11, 12, 19, 46, 58, 90]
- Tab. 22: Übersicht der Verteilung von UICC-Stadien [46, 58, 70, 90, 97, 103]
- Tab. 23: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit der UICC-Stadien
[37, 46, 50, 53, 84, 89, 93, 97]

1 Zusammenfassung

Kolorektale Karzinome sind die häufigste Krebserkrankung in der Bundesrepublik Deutschland und die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache. [88] Die Mehrzahl aller kolorektalen Karzinome sind Rektumkarzinome. [53] Die Einführung der totalen mesorektalen Exzision (TME) in die Rektumchirurgie durch Heald führte zu einer deutlichen Verbesserung der Überlebens- und Rezidivrate. [34]

Ziel dieser Arbeit war es, Langzeitergebnisse und relevante Prognosefaktoren für ein Patientenkollektiv der Universitätsklinik des Saarlandes zu ermitteln.

Das Kollektiv bestand aus 208 Patienten, die zwischen den Jahren 2002 und 2006 auf Grund der Diagnose eines Rektumkarzinoms in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (ehemaliger Direktor: Professor Dr. Schilling) operiert wurden.

Der Altersdurchschnitt im Patientenkollektiv lag bei 65,3 Jahren (Spannweite 30–89 Jahre). 64,9 % der Patienten waren Männer und 35,1 % Frauen. Die Verteilung der Tumorstadien im Patientenkollektiv ergab sich wie folgt: UICC Stadium 0 15 %, UICC-Stadium I 23 %, UICC-Stadium II 17 %, UICC-Stadium III 32 % und UICC-Stadium IV 13 %.

Die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) lag im UICC-Stadium 0 bei 81 %, im UICC-Stadium I bei 89 %, im UICC-Stadium II bei 60 %, im UICC-Stadium III bei 49 % und im UICC-Stadium IV bei 27 %. Die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren lag im UICC-Stadium 0 und I bei 100 %, im UICC-Stadium II bei 92 %, im UICC-Stadium III bei 91 % und im UICC-Stadium IV bei 71 %. Die metastasenfreie Rate nach 5 Jahren lag im UICC-Stadium 0 bei 100 %, im UICC-Stadium I bei über 95 %, im UICC-Stadium II bei 89 % und im UICC-Stadium III bei 67 %. Die Unterschiede der Überlebens- und Rezidivraten waren statistisch signifikant ($p < 0.05$).

Höheres Lebensalter und männliches Geschlecht waren Risikofaktoren für ein Rektumkarzinom. Diabetiker hatten eine signifikant niedrigere 5-JÜR (37 % versus 66 %). Hohe präoperative CEA-Serumkonzentrationen korrelierten mit fortgeschrittenem Tumorstadium und gingen mit einer signifikant niedrigeren lokalrezidivfreien Rate nach 5 Jahren einher (87 % versus 97 %). Lymphgefäß- und Veneninvasion führten zu signifikant erniedrigten 5-JÜR und vermehrten Lokalrezidiven. Operateure mit längerer Erfahrung

erzielten bessere Langzeitergebnisse. Eine neoadjuvante Radiochemotherapie führte zu keiner deutlich verbesserten 5-JÜR (61 % versus 59 %, $p>0.05$), jedoch zu einer um 8 % höheren lokalrezidivfreien Rate nach 5 Jahren ($p>0.05$). Ein Tumorabstand vom aboralen Resektionsrand $> 2\text{cm}$ führte zu keiner verbesserten Überlebensrate, die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren besserte sich nicht signifikant (97 % versus 93 %). Die longitudinale Karzinomlokalisierung hatte keinen ersichtlichen Einfluss auf die Prognose.

Die Ergebnisse sind zur ausgewerteten internationalen Literatur konform. Die Spannweite der Mittelwerte des Patientenalters betrug 62–70 Lebensjahre; 48 bis 70 % der Patienten waren männlichen Geschlechts. In der Literatur lag der Anteil an den UICC-Tumorstadien für das UICC-Stadium I bei 22–38 %, für das UICC-Stadium II bei 24–29 %, für das UICC-Stadium III bei 19,6–33 % und für das UICC-Stadium IV bei 7–18,6 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate lag im UICC-Stadium I bei 72–93 %, im UICC-Stadium II bei 56–79 %, im UICC-Stadium III bei 29–52 % und im UICC-Stadium IV bei 0–19 %. Es wurde von einer Lokalrezidivrate nach 5 Jahren in den UICC-Stadien II und III zwischen 6 und 13 % berichtet. [1, 4, 11, 12, 19, 37, 46, 50, 53, 58, 70, 84, 89, 90, 93, 97, 103]

Da das Tumorstadium die Prognose am stärksten beeinflusst, muss der Stellenwert der Krebsvorsorge hervorgehoben werden. Die Prävention respektive Früherkennung eines Karzinoms senkt die Mortalität am effektivsten.

Summary

Colorectal carcinomas are the most frequent cancer in the Federal Republic of Germany and the second-most frequent tumour-related cause of death. [88] The majority of all colorectal carcinomas are rectum carcinomas. [53] The introduction of total mesorectal excision (TME) into rectum surgery by Heald clearly improved the survival and relapse rates. [34]

The objective of this paper was determining long-term results and relevant prognosis factors for a patient collective of the University Clinic of the Saarland. The collective comprised of 208 patients who had surgery due to a diagnosis of rectum carcinoma at the Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (former director: Professor Dr. Schilling) between the years of 2002 and 2006.

The average age of the patient collective was at 65.3 years (range 30–89 years). 64.9 % of the patients were men, 35.1 % were women. The distribution of tumour stages in the patient collective was as follows: UICC stage 0 15 %, UICC stage I 23 %, UICC stage II 17 %, UICC stage III 32 % and UICC stage IV 13 %.

The 5-year survival rate (5-YSR) in UICC stage 0 was at 81 %, in UICC stage I at 89 %, in UICC stage II at 60 %, in UICC stage III at 49 % and in UICC stage IV at 27 %. The local-relapse-free rate after 5 years in UICC stages 0 and I was at 100 %, in UICC stage II at 92 %, in UICC stage III at 91 % and in UICC stage IV at 71 %. The metastasis-free rate after 5 years in UICC stage 0 was at 100 %, in UICC stage I in excess of 95 %, in UICC stage II at 89 % and in UICC stage III at 67 %. The differences in the survival and relapse rates were statistically significant ($p < 0.05$).

Higher age and male gender were risk factors for rectum carcinoma. Diabetics had a significantly lower 5-YSR (37 % versus 66 %). High preoperative CEA serum concentration correlated with an advanced tumour stage and a significantly lower local-relapse-free rate after 5 years (87 % versus 97 %). Lymphatic and vein invasion led to significantly lowered 5-YSR and increased local relapses. Surgeons with longer experience achieved better long-term results. A neo-adjuvant radio chemotherapy did not clearly improve the 5-YSR (61 % versus 59 %, $p > 0.05$), but increased the local-relapse-free rate after 5 years by 8 %

($p > 0.05$). A tumour distance from the oral resection edge > 2 cm did not improve survival chances; the local-relapse-free rate after 5 years did not improve significantly (97 % versus 93 %). The longitudinal carcinoma localisation did not visibly influence the prognosis.

The results correspond to the assessed international literature. The range of averages of the patient age was 62–70 years of life; 48 to 70 % of the patients were male. In literature, the share in the UICC tumour stages for UICC stage I was at 22–38 %, for UICC stage II at 24–29 %, for UICC stage III at 19.6–33 % and for UICC stage IV at 7–18.6 %. The 5-year-survival rate in UICC stage I was at 72–93 %, in UICC stage II at 56–79 %, in UICC stage III at 29–52 % and in UICC stage IV at 0–19 %. The local relapse rate after 5 years in UICC stages II and III was reported between 6 and 13 %. [1, 4, 11, 12, 19, 37, 46, 50, 53, 58, 70, 84, 89, 90, 93, 97, 103]

The importance of cancer screening must be emphasized since the tumour stage influences the prognosis most strongly. Prevention or early recognition of a carcinoma reduces mortality most effectively.

2 Einleitung

2.1 *Darmkrebs in Deutschland*

Der Begriff Darmkrebs umfasst die malignen Veränderungen des Kolons, des Rektums und des Anus. Kolorektale Karzinome sind mit einem Anteil von etwa 98 % am häufigsten, während das Analkarzinom einen Anteil von rund 2 % ausmacht.

Darmkrebs ist die häufigste Krebserkrankung in der Bundesrepublik Deutschland. Für das Jahr 2010 ging das Robert-Koch-Institut von 39.410 neuerkrankten Männern und 33.620 neuerkrankten Frauen aus. Im Jahr 2006 war Darmkrebs die zweithäufigste Tumorerkrankung beider Geschlechter; mit 13.756 verstorbenen Patienten und 13.469 verstorbenen Patientinnen zudem die zweithäufigste tumorbedingte Todesursache (Abb. 1 und 2). Die 5-Jahres-Prävalenz lag bei 235.000 Personen. Die angeführten epidemiologischen Daten verdeutlichen die hohe medizinische und sozioökonomische Relevanz.

Über 90 % der malignen Veränderungen treten dabei nach dem 50. Lebensjahr mit einem Häufigkeitsgipfel um die 8. Lebensdekade auf. Die altersspezifische Inzidenzrate verdoppelt sich bei über 40-Jährigen alle 10 Jahre. Trotz steigender Inzidenzen konnte die Mortalitätsrate in den letzten Jahrzehnten deutlich gesenkt werden. Das Lebenszeitrisko an Darmkrebs zu erkranken liegt bei 7,7 % für Männer und 6,5 % für Frauen. Das Lebenszeitrisko daran zu versterben bei 3,3 % für Männer und 2,9 % für Frauen. [88]

Ein deutschlandweiter Vergleich der altersstandardisierten Inzidenz- und Mortalitätsraten pro 100.000 Einwohner ergibt für das Saarland überdurchschnittlich hohe Werte. Für die weibliche Bevölkerung finden sich nur in Nordrhein-Westfalen höhere Inzidenzraten (45,3 versus 45,6), für die männliche Bevölkerung ergibt sich mit 73,8 die höchste Inzidenzrate bundesweit (Abb. 3). Die Mortalitätsraten des Saarlandes sind die höchsten in der gesamten Bundesrepublik (27,6 für Männer bzw. 17,9 für Frauen) (Abb. 4). [26]

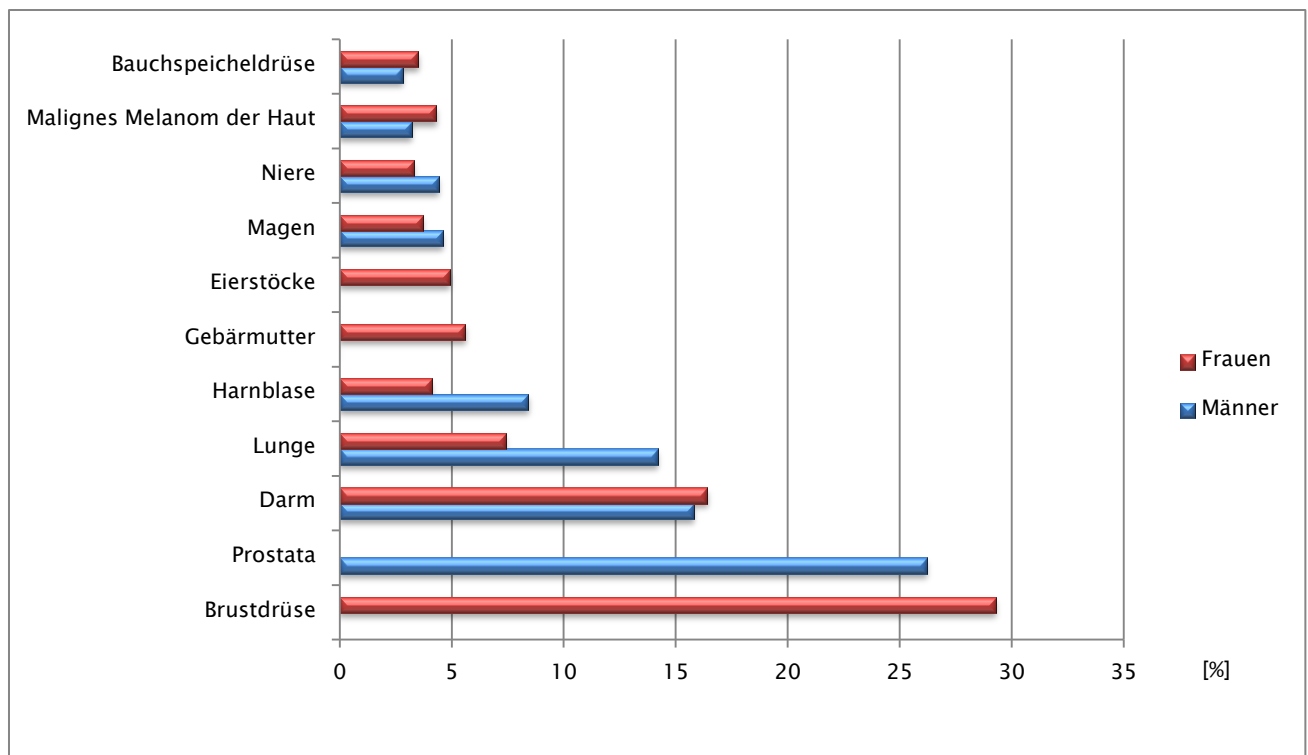


Abb. 1: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebsneuerkrankungen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs in Deutschland im Jahr 2006 [88]

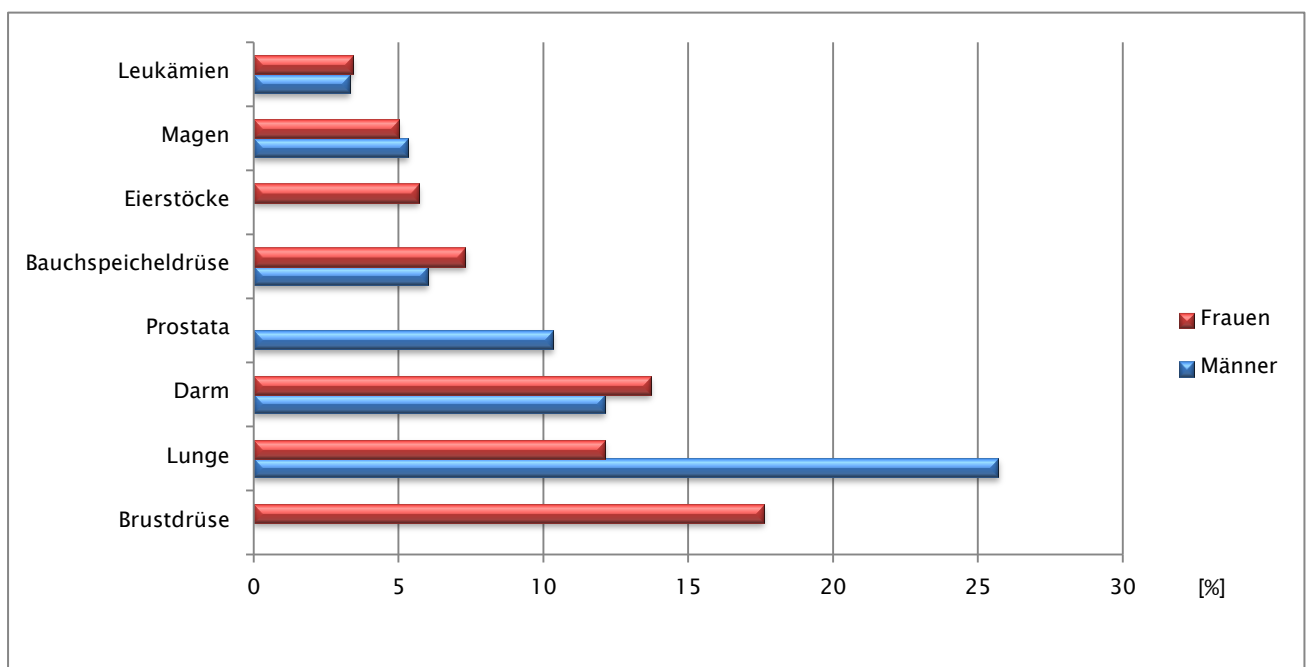


Abb. 2: Prozentualer Anteil ausgewählter Tumorlokalisationen an allen Krebssterbefällen in Deutschland im Jahr 2006 [88]

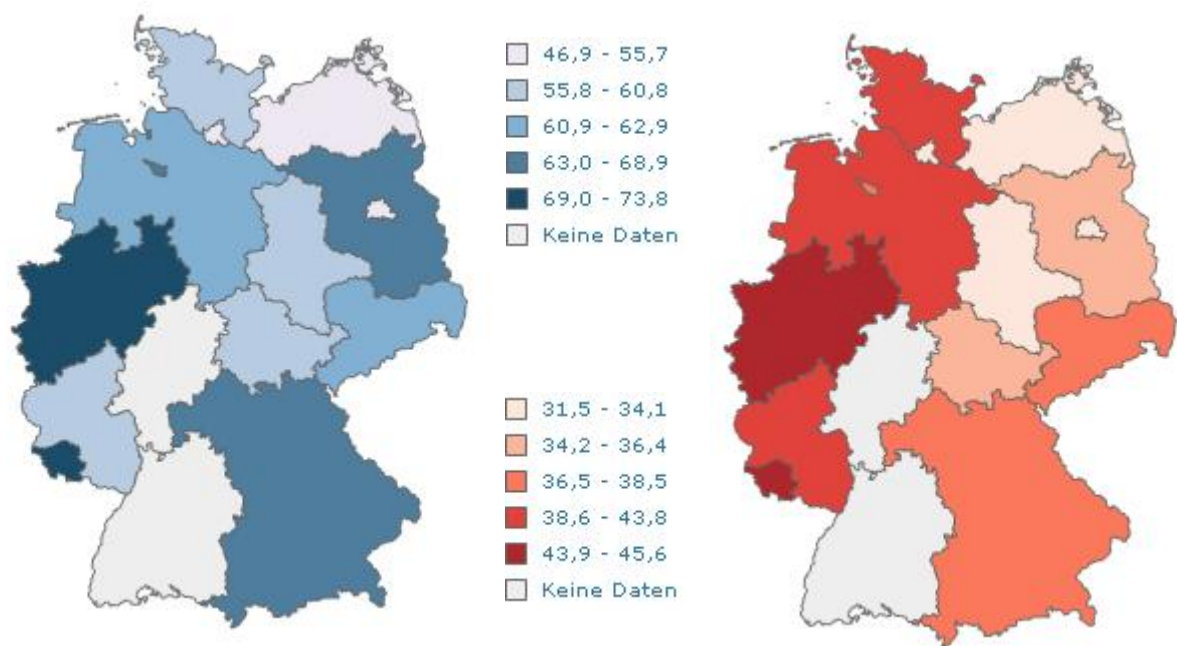


Abb. 3: Darstellung der deutschlandweiten Inzidenzraten von Darmkrebs für Männer (blau) und Frauen (rot); Stand 2007, altersstandardisiert, Europastandard, pro 100.000 [26]

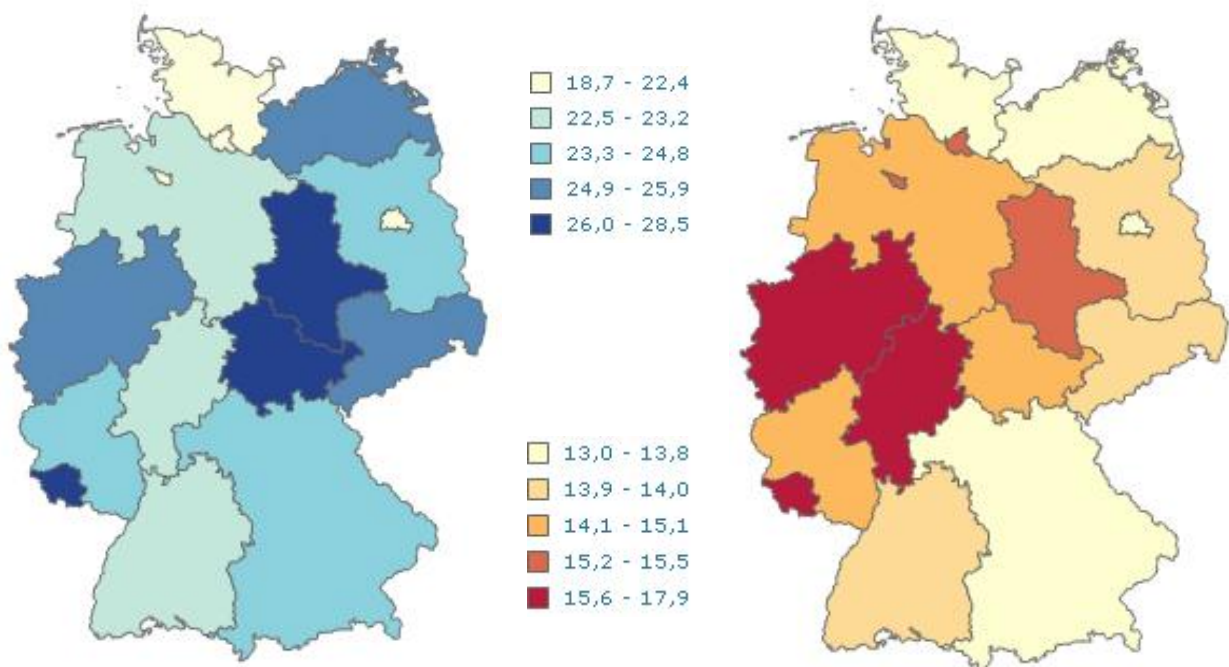


Abb. 4: Darstellung der deutschlandweiten Mortalitätsraten von Darmkrebs für Männer (blau) und Frauen (rot); Stand 2008, altersstandardisiert, Europastandard, pro 100.000 [26]

2.2 Das Rektumkarzinom

Etwa 55 % der kolorektalen Karzinome sind Rektumkarzinome. [53] Eine detaillierte Beschreibung des Rektumkarzinoms lässt sich bis ins 14. Jahrhundert durch John Arderne zurückverfolgen. Der Krankheit (im Mittelalter als „Bubo“ bezeichnet) konnten damals noch keine effektiven Behandlungskonzepte entgegengesetzt werden, und sie bedeutete den sicheren und oft qualvollen Tod der Betroffenen. [2]

Für das Jahr 2007 ergeben sich aus den Daten der epidemiologischen Krebsregister die explizit zwischen Kolon- und Rektumkarzinom differenzieren, die in Tabelle 1 aufgelisteten Inzidenz- und Mortalitätsraten.

Tabelle 1: Inzidenz- und Mortalitätsraten deutscher Krebsregister für das Rektumkarzinom in Deutschland (2007); m: männlich, w: weiblich, altersstandardisiert, Europastandard, pro 100.000 Einwohner [3, 5, 21, 22, 23, 30, 52]

Krebsregister	Inzidenz (m)	Inzidenz (w)	Mortalität (m)	Mortalität (w)
Saarland	32.0	15.2	9.9	5.3
Bremen	27.1	10.6	6.8	3.8
Regierungsbezirk Münster (NRW)	25.3	13.6	8.8	4.8
Westfalen-Lippe (NRW)	23.2	11.9	8.2	4.3
Bayern	22.4	10.8	8.0	3.7
Schleswig- Holstein	20.7	11.4	5.9	3.9
Niedersachsen	18.4	9.6	7.1	4.1
Hamburg	15.3	10.0	5.1	3.7

Bewegungsmangel und übermäßiges Körpergewicht steigern das Risiko eines Rektumkarzinoms. Falsche Essgewohnheiten wie ballaststoffarme Mahlzeiten sowie übermäßiger Konsum roten Fleisches und gesteigerter Tabak- oder Alkoholkonsum werden als Risikofaktoren vermehrt diskutiert. [94]

Als prädisponierende Faktoren gelten chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Chron, Colitis ulcerosa) und familiäre genetische Defekte. Hervorzuheben sind dabei zwei primär genetische Formen, die familiäre adenomatöse Polyposis und das hereditäre nonpolypöse Kolonkarzinom. Mutationen im APC-Tumorsuppressorgen einerseits sowie in

den DNA-Reperaturgenen MLH-1, MSH-2, MSH-6 und PMS-2 andererseits führen zur Manifestation der Erkrankung deutlich vor dem 50. Lebensjahr. [47]

In der Pathogenese spielt die Adenom-Karzinom-Sequenz eine zentrale Rolle (Abb. 5); sie beschreibt die Umwandlung von gesunder Darmschleimhaut über Hyperplasie zum Adenom mit intraepithelialer Neoplasie. Aus dieser präkanzerösen Läsion entwickelt sich letztlich ein invasives Karzinom. [44, 77] Etwa 60 % der sporadischen Karzinome folgen dieser Sequenz und bilden das pathologisch-morphologische Korrelat tubulärer, villöser und tubulovillöser Adenome. Auf molekularbiologischer Ebene konnte gezeigt werden, wie die Kumulation von Mutationen in bestimmten Protoonko- und Tumorsuppressorgenen für die Transformation verantwortlich ist. Hier spielen besonders Veränderungen im Ki-ras-Protoonkogen einerseits, sowie der Funktionsverlust des DCC-Genprodukts und des Tumorsuppressor Protein p53 andererseits eine entscheidende Rolle. [9, 24, 106]

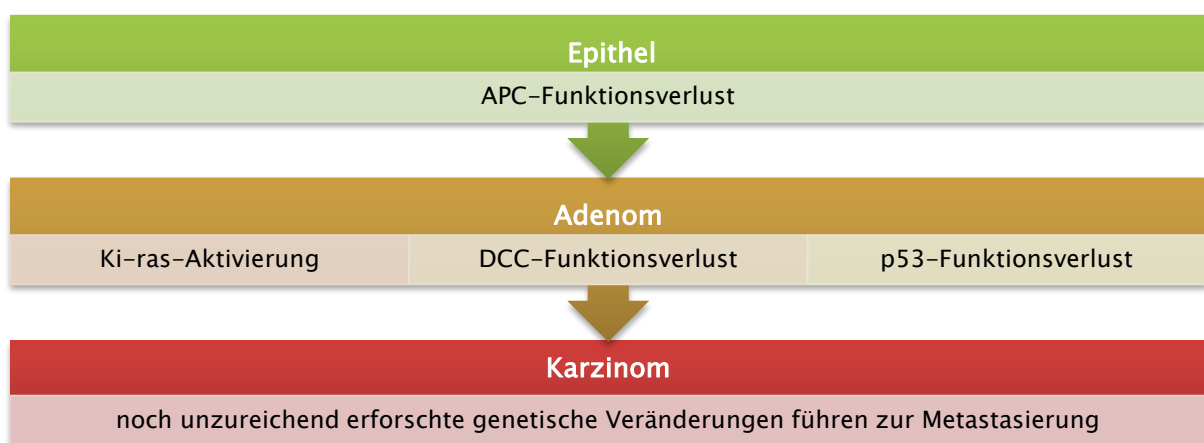


Abb. 5: Genetisches Modell der kolorektalen Kanzerogenese [9]

Neben diesem klassischen Weg wird neuerdings ein alternativer Weg beschrieben; sein Korrelat entspricht dem flachen, kaum ins Darmlumen hineinragenden Adenom von sägezahnartiger Struktur, dem sogenannten sessilen serratierten Adenom (SSA). Für diesen serratierten Karzinogeneseweg konnten Mutationen im Protoonkogen BRAF nachgewiesen werden. [101] Insgesamt entwickeln sich etwa 90 % der kolorektalen Karzinome aus benignen adenomatösen Polypen. Der Transformationszeitraum vom Adenom zum Karzinom wird auf circa 10 Jahre geschätzt. [94]

Da es keine verlässlichen Frühsymptome der Erkrankung gibt, nimmt das deutsche Programm zur Früherkennung des Darmkrebs mit ärztlicher Vorsorgeuntersuchung einen hohen Stellenwert ein. B-Symptomatik (Nachtschweiß, Gewichtsverlust und Fieber), perianaler Blutabgang, Stuhlunregelmäßigkeiten (z. B. paradoxe Diarrhoe) und eventuell ein akuter Ileus treten meist erst in einem fortgeschrittenem Tumorstadium auf. Der volkswirtschaftliche Nutzen des Vorsorgeprogramms gilt heute als erwiesen. [78]

Das Programm zur Darmkrebsfrüherkennung beinhaltet folgende Maßnahmen:

- ❖ Ärztliche Beratung ab dem 50. Lebensjahr des Patienten
- ❖ digitale Austastung des Mastdarms
- ❖ fäkaler Okkultbluttest jährlich zwischen dem 50.–55. Lebensjahr, dann alle zwei Jahre
- ❖ Koloskopie mit vollendetem 55. Lebensjahr, dann alle 10 Jahre
- ❖ alternativ zur Koloskopie alle 5 Jahre eine Sigmoidoskopie

Risikogruppen bedürfen einer früheren und engermaschigeren Kontrolle. Darunter fallen neben Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Verwandte 1. Grades von Karzinom- bzw. Adenompatienten und Patienten mit familiärer adenomatöser Polyposis oder einem hereditären nonpolypösen Kolonkarzinom. [94]

Besonders die Durchführung einer Koloskopie führt durch konsequente Polypektomie zu einer Risikoreduktion der Karzinomentwicklung von fast 90 %. Die Biopsie suspekter Gewebe ermöglicht eine histopathologische Untersuchung. Sie gewährleistet die Entdeckung von Karzinomen in einem wenig fortgeschrittenen und damit prognostisch günstigen Tumorstadium.

Nachdem im Oktober 2002 die präventive Koloskopie erstmals in den Leistungskatalog des Krebsfrüherkennungsprogramms aufgenommen wurde, zeigt eine vorläufige Zwischenbilanz die große Effektivität dieser Maßnahme. Bis zum Jahresende 2010 wurden bei Personen im Alter zwischen 55 und 84 Jahren schätzungsweise 98.700 Karzinome verhindert und 47.100 maligne Transformationen frühzeitig entdeckt. [7]

Wurde ein Rektumkarzinom diagnostiziert, beinhaltet das Staging die rektale Sonographie oder eine Computertomographie (CT) des Beckens. Zur Metastasensuche dienen Abdomensonographie bzw. eine Spiral-CT des Abdomens sowie konventionelles Röntgen des Thorax. Routinelabor inklusive Tumormarkerbestimmung komplettiert die Diagnostik. Das Carcinoembryonale Antigen (CEA) gilt als Standardtumormarker. Es ist zwar nicht tumorspezifisch, die präoperativ bestimmte Serumkonzentration ist jedoch ein unabhängiger prognostischer Parameter und dient der Verlaufskontrolle. [94]

Zur stadiengerechten Therapie soll an dieser Stelle auf die aktuell gültige S-3 Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ 2004/2008 verwiesen werden. [94] Ein detaillierter Abriss der Leitlinie ist für das weitere Verständnis dieser Dissertation nicht erforderlich. Es wird somit nur auf die grundlegenden Punkte eingegangen:

Die zentrale Stellung in der onkologischen Therapie nimmt die chirurgische Intervention ein, deren Vorgehen in Abbildung 6 in Form eines Algorithmus veranschaulicht ist. Zur Erklärung der Klassifikation und Tumorstadieneinteilung siehe 2.5. Hauptziel ist die Gewährleistung absoluter Tumorfreiheit, hinzu kommt die Schonung der für die vegetativen Funktionen verantwortlichen anatomischen Strukturen. Dies soll dem Patienten eine möglichst hohe Lebensqualität ermöglichen. Die transanale endoskopische Minimalchirurgie (TEM) sollte nur bei low grade T1 Karzinomen, die kleiner als 3 cm sind und keine Lymphgefäßinvasion aufweisen, angewandt werden. Die anderen beiden radikal chirurgischen Verfahren, die Darmkontinuität erhaltende (tiefe) anteriore Rektumresektion (AR) und die ein Kolostoma bedingende abdominoperineale Rektumexstirpation (APR), werden bei fortgeschrittenem Tumorstadium eingesetzt. Die dabei gleichzeitig durchgeführte partielle bzw. totale Mesorektumexzision (PME/TME) wird unter 2.3 detailliert betrachtet. [53] Neben der Chirurgie hat sich bei der Behandlung des Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III die 5-Fluoruracil basierte neoadjuvante Radiochemotherapie etabliert. Für metastasierte Karzinome gibt es je nach klinischer Situation differenzierte Therapieempfehlungen.

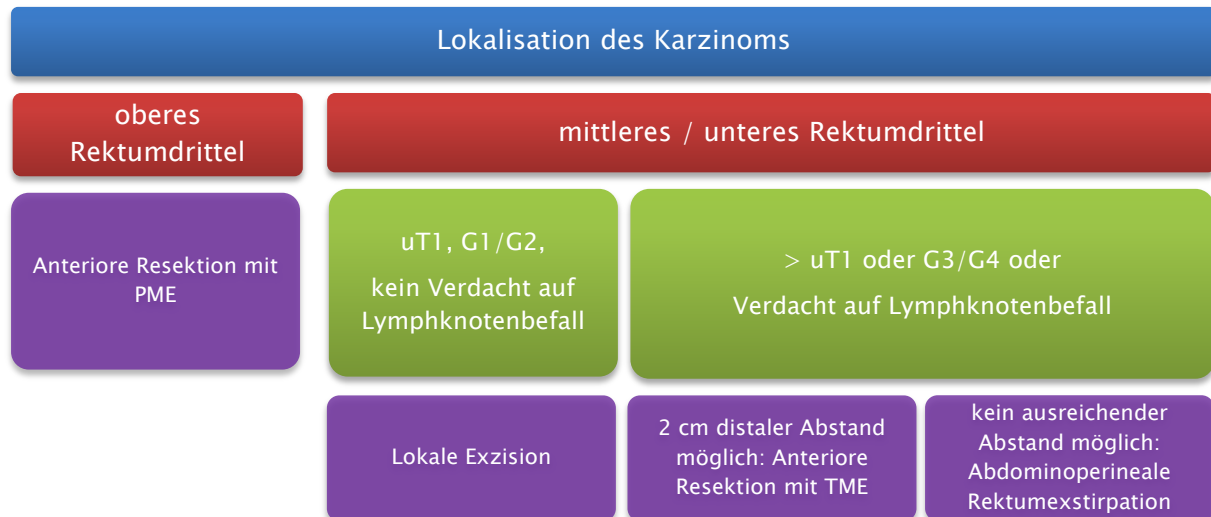


Abb. 6: Algorithmus zum radikalchirurgischen Vorgehen [53, 94]

2.3 Die totale mesorektale Exzision (TME)

R. J. Heald gilt durch die Einführung der totalen mesorektalen Exzision 1982 als Wegbereiter der modernen Rektumchirurgie. [33,34] Der Begriff Mesorektum entstammt nicht der Terminologia Anatomica und bezeichnet das blut- und lymphgefäßhaltige Fett- und Bindegewebe inklusive der Lymphknoten, welches das Rektum umgibt und durch Faszien begrenzt ist. Es wird nach distal immer dünner und endet am muskulären Beckenboden vollständig.

Das Verfahren der TME ist durch scharfe Präparation unter direkter Sicht in einer definierten Ebene charakterisiert. Das Ziel ist die vollständige Entfernung des unversehrten Mesorektums. [10] Grundlage der Methode war die Beobachtung, dass es bei der lokalen Ausbreitung eines Rektumkarzinoms oft zur Ausbildung von Satellitenmetastasen im Mesorektum kam. Diese ließen sich auch mehrere Zentimeter distal vom unteren Tumorrand nachweisen. [33] Man folgerte die Notwendigkeit einer totalen mesorektalen Exzision bei Tumoren des mittleren und unteren Rektumdrittels. Bei Tumoren des oberen Rektumdrittels konnte gezeigt werden, dass die Durchführung einer TME im Vergleich zur partiellen mesorektalen Exzision (PME) keinen Vorteil an Radikalität bringt; dies ist damit zu begründen, dass mesorektale Satellitenmetastasen in der Regel einen Abstand von 2–4 cm

vom distalen Tumorrand nicht überschreiten. [59, 66] Eine Exzision des Mesorektums von 5 cm aboral des distalen Tumorrandes ist damit ausreichend.

Der durch Heald eingeführte Begriff der „holy plane“ bezeichnet die optimale Präparationsebene. [35] Diese verläuft zwischen definierten endopelvinen Faszien; ventral erfolgt die Präparation im Spatium praerectale, also zwischen der anterioren Fascia propria recti und der Denovillier-Faszie, dorsal im Spatium praesacrale, zwischen der posterioren Fascia propria recti und der präsakralen Faszie. (Abb. 7) [108] Ein wesentliches Qualitätsmerkmal der TME ist die Unversehrtheit der Faszienhülle des Resektats. Sie verhindert mesorektale Rückstände im Patienten und geht mit einer besseren Prognose einher. [38]

Neuerdings wird die TME auch laparoskopisch durchgeführt. Dies sollte jedoch bislang nur in erfahrenen Zentren und im Rahmen von Studien erfolgen. [55]

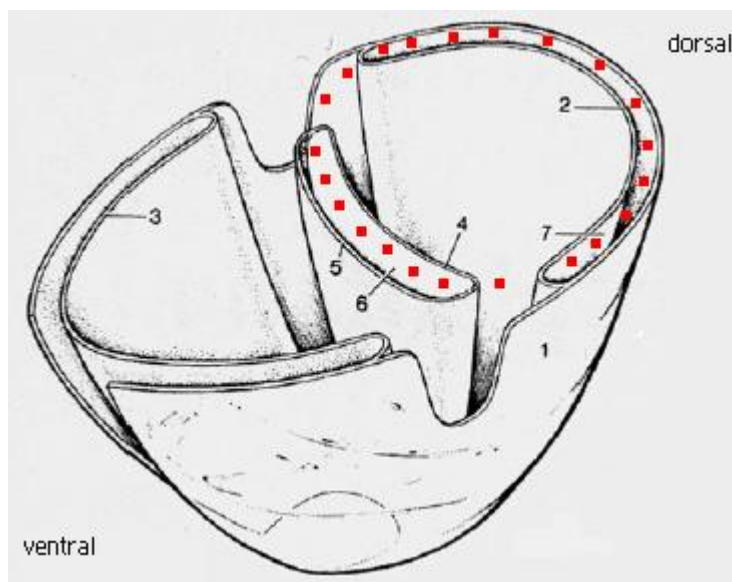


Abb. 7: Grenzlamellen im kleinen Becken (modifiziert nach Stelzner 2003 aus Praxis der Viszeralchirurgie, onkologische Chirurgie von Siewert JR et al., 2. Aufl., Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006) 1: Fascia diaphragmatis pelvis superior / präsakrale Faszie, 2: posteriore Fascia propria recti / Waldeyer-Faszie, 3: vordere Grenzlamelle des Urogenitalsystems, 4: anteriore Fascia propria recti, 5: Denonvillier-Faszie, 6: Spatium praerectale, 7: Spatium praesacrale, kleine Quadrate: optimale Präparationsebene

2.4 *Klinischer Stellenwert der TME*

Im Jahr 1826 erfolgte durch einen perinealen Zugangsweg die erste Rektumresektion durch Lisfranc, die jedoch allenfalls eine Palliation bedeutete. Im Verlauf der folgenden Jahrzehnte wurden eine Reihe diverser Zugangswege und Techniken erprobt, die schließlich in einer kurativen Rektumchirurgie mündeten. Diese begann maßgeblich durch Mayo (1904) und Miles (1908) mit Etablierung der abdominoperinealen Rektumamputation. Ebenso verhalfen die Weiterentwicklung des anterioren Zugangs durch Hartmann (1921), sowie die Fortschritte auf dem Gebiet der Anästhesie und Klammernahtgeräte, der Rektumchirurgie zu besseren, jedoch mit Bezug auf Überleben und Tumorkontrolle nicht unbedingt zufriedenstellenden Ergebnissen. [6]

Der letzte große Fortschritt ist Heald (1982) durch die Entwicklung und Etablierung der totalen mesorektalen Exzision (TME) zu verdanken. [33] Heald veröffentlichte im Jahr 1986 eine erste größere Studie mit 115 Patienten im kurativen Studienarm, die das Ergebnis nach anteriorer Rektumresektion einschließlich TME analysierte. Eine Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 3,7 % und eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) von 70 % wurde für das Kollektiv aus dem Basingstoke Hospital berichtet. [34] Bis zu diesem Zeitpunkt war je nach Stadium eine Lokalrezidivrate nach 5 Jahren zwischen 20–40 % üblich, die 5-JÜR ohne adjuvante Therapie im UICC-Stadium II lag bei 50 % und im UICC-Stadium III bei 30 %. [65, 79, 81, 87]

1993 verglichen McFarlane et al. die Ergebnisse der TME ohne adjuvante Therapie mit Angaben der North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) bei konventioneller Chirurgie mit postoperativer Bestrahlung bzw. Radiochemotherapie. Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren war bei vollzogener TME mit 4 % deutlich geringer als die Ergebnisse der NCCTG (25 % bzw. 13,5 %). [73]

Die ausgezeichneten Ergebnisse konnten nach internationaler Etablierung der TME auch zahlreiche andere Autoren bestätigen. Arbmán et al. (1996) verglichen Rezidivrate und Überleben nach 4 Jahren von zwei Patientengruppen. Die erste Gruppe wurde im Zeitraum zwischen 1984 und 1986 behandelt, die zweite Gruppe nach Einführung der TME zwischen 1990 und 1992. Für beide Zielvariablen wurde in der zweiten Gruppe ein signifikanter Vorteil festgestellt.

Auch Dahlberg et al. (1999), Bolognese et al. (2000) und Bülow et al. (2003) wiesen signifikante Unterschiede zu Gunsten der TME nach. Die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren bei durchgeführter TME lag in der Literatur durchschnittlich bei 10 % (versus 31 %), die 5-JÜR bei durchgeführter TME bei etwa 72 % (versus 51 %). [1, 4, 11, 17, 72]

Neben der prognostischen Verbesserung wurde durch Schonung von Nervenbündeln häufiger eine höhere postoperative Lebensqualität erreicht. Sexuelle Dysfunktion sowie Harninkontinenz waren nach TME seltener zu beobachten. [31]

Durch die Verbesserung des Gesamtüberlebens und der lokalen Tumorkontrolle gilt die totale mesorektale Exzision heute als Goldstandard in der Rektumchirurgie. Sie wird bei der tiefen anterioren Rektumresektion (TAR) sowie der abdominoperinealen Rektumexstirpation (APR) angewandt. Bei der APR ist jedoch im Vergleich zur TAR trotz adjuvanter Radiochemotherapie mit fast 1,5-fach erhöhten Lokalrezidivraten zu rechnen. [63] Anmerkend sei erwähnt, dass der Erfolg der TME maßgeblich von der Qualität der Durchführung abhängt. So lässt sich bei qualitativ hochwertiger TME sogar die Notwendigkeit einer präoperativen Strahlentherapie in Frage stellen. [32, 39, 48, 80]

Die Dutch Colorectal Cancer Group (DCCRCG) verglich in einer randomisierten kontrollierten Studie den Effekt einer neoadjuvanten Radiotherapie bei TME mit alleiniger TME. Zwar zeigte sich nach 5 Jahren in der Strahlentherapiegruppe eine bessere Lokalrezidivrate (5,6 versus 10,9 %), allerdings ohne signifikanten Einfluß auf das Gesamtüberleben. [48, 80] Auf Grund der hohen Lokalrezidivrate wurde die Qualität der in der Studie durchgeführten TME später von Hermanek und Heald kritisiert. Von 180 Präparaten, die durch einen Pathologen bewertet wurden, lag nur bei 56,7 % ein intaktes Mesorektum ohne größere Defekte vor. [39] Auch die Überlebens- und Rezidivraten der UICC Stadien II und III (siehe 2.5) waren in der DCCRCG-Studie deutlich schlechter als die bis dato üblichen Werte in der Literatur. [32]

2.5 Klassifikation und Kodierung des Rektumkarzinoms

Als Rektumkarzinom gelten Tumore, deren aboraler Rand weniger als 16 cm von der Anokutanlinie entfernt ist. Dabei wird die Messung mit Hilfe eines starren Rektoskops durchgeführt. Die Union Internationale Contre Le Cancer (UICC) teilte dabei das Rektum 2003 in ein oberes (12–16 cm ab ano), ein mittleres (6–12 cm ab ano) und ein unteres Drittel (0–6 cm ab ano) auf. Die Klassifikation folgt anhand der TNM-Klassifikation maligner Tumore der UICC und ermöglicht es die Krankheit in verschiedene Stadien einzuteilen (Tab. 2 und 3). Das Tumorstadium spielt eine wichtige Rolle für die Therapiestratifizierung. Auf Grund des Beobachtungszeitraums des eigenen Patientenkollektivs von 2002 bis 2006 wird hier die sechste Version aus dem Jahr 2002 dargestellt. [96]

Tabelle 2: TNM-Klassifikation für das Rektumkarzinom, 6. Edition aus dem Jahr 2002 nach UICC [96]

T	Primärtumor
Tx	nicht beurteilbar
Tis	Carcinoma in situ
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
T1	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert bis in Subserosa oder nicht-peritonealisiertes perirektales Gewebe
T4	Tumor infiltriert andere Organe oder perforiert das viszerale Peritoneum
N	Regionäre Lymphknoten (RLK)
Nx	nicht beurteilbar
N0	Keine Metastasen in RLK
N1	Metastasen in 1–3 RLK
N2	Metastasen in 4 oder mehr RLK
M	Fernmetastasen
Mx	nicht beurteilbar
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen
R	Residualtumor
Rx	nicht beurteilbar
R0	Kein Residualtumor
R1	Mikroskopischer Residualtumor
R2	Makroskopischer Residualtumor
G	Histopathologisches Grading
Gx	nicht beurteilbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

Tabelle 3: Tumorstadien des Rektumkarzinoms nach UICC [96]

Tumorstadium nach UICC		TNM-Klassifikation
Stadium 0		Tis; N0; M0
Stadium I		T1, T2; N0; M0
Stadium II	A	T3; N0; M0
	B	T4; N0; M0
Stadium III	A	T1, T2; N1; M0
	B	T3, T4; N1; M0
	C	Jedes T; N2; M0
Stadium IV		Jedes T; jedes N; M1

Mit der Internationalen Statistischen Klassifikation von Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD) werden Diagnosen in der ambulanten und stationären Krankenversorgung verschlüsselt. Seit 1989 gilt international die von der Weltgesundheitsorganisation herausgegebene 10. Revision. In Deutschland ist eine Modifikation gebräuchlich, die vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) herausgegeben und als ICD-10 GM bezeichnet wird. Für das Rektumkarzinom ergeben sich folgende Schlüssel:

C 19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang

C 20: Bösartige Neubildung des Rektums

2.6 Prognostische Faktoren

Für die Betroffenen ist die Frage nach dem Überleben bzw. die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs von elementarer Bedeutung. Für beides konnten in der Vergangenheit diverse Prognosefaktoren ermittelt werden, die in unterschiedlicher Stärke die Kurz- und Langzeitergebnisse beeinflussen. Dabei lassen sich operationsabhängige Faktoren einerseits und tumorabhängige Faktoren andererseits unterscheiden. Den größten Einfluss auf das Gesamtüberleben besitzt das Tumorstadium nach UICC. So beträgt in der Literatur die 5-Jahres-Überlebensrate nach kurativer Resektion im Stadium I bis 94 %, im Stadium II bis 79 %, im Stadium III bis 52 % und im Stadium IV bis 20 %. [46, 53, 84, 92] Eine korrekte Stadieneinteilung kann nur durch die pathologische Begutachtung einer ausreichend großen

Anzahl an Lymphknoten (12–15 Stück) erfolgen. Ebenfalls tumorbezogene Faktoren sind der histologische Typ und der Differenzierungsgrad der Tumorzellen. [15]

Als operationsabhängige, prognostisch günstige Faktoren gelten die makroskopische Integrität des Resektats (konnte in dieser Arbeit nicht ausgewertet werden), eine vollständige Tumorsektion sowie ein bestimmter Tumorabstand zu den Resektionsrändern. [15, 16, 37, 38] Auch der Operateur an sich gilt in der Rektumchirurgie als prognosewirksam. Qualifizierte Ausbildung, das Erlernen spezifischer onkologischer Techniken und ausreichende Erfahrung bzw. eine gewisse Fallzahl pro Jahr bewirken eine Morbiditäts- und Letalitätsreduktion. [43, 68, 69, 71, 86, 95]

Für die totale mesorektale Exzision ist die intakte glatte Faszienhülle des Mesorektums ein wichtiger Qualitätsindikator. Einschnitte und Einrisse sollten nicht zu sehen sein, ansonsten besteht der Verdacht auf im Körper verbliebenes, potentiell tumortragendes Gewebe. Die Unversehrtheit kann zusätzlich durch eine Farbprobe überprüft werden; dazu achtet man nach Injektion von Methylenblau auf einen eventuellen Farbaustritt. [38] Die mikroskopische Untersuchung der Resektionsränder ist für die lokale Tumorkontrolle unabdingbar. [60] Besondere Bedeutung kommt hier durch die technischen Schwierigkeiten der Operation dem aboralen Resektionsrand zu, dem ca. 2 cm gesundes Gewebe anliegen sollten. Nach oral hin ist die Tumorfreiheit meistens problemlos zu gewährleisten. Entscheidend für das Lokalrezidivaufkommen ist zudem der chirurgisch anspruchsvolle zirkumferentielle Resektionsrand (CRM). [85] Der Abstand zum Tumor sollte mindestens 2 mm betragen. Die North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) konnte eine Lokalrezidivrate von 25 % bei einem Abstand < 1 mm nachweisen, war der Abstand > 10 mm verringerte sich die Rate auf 3 %. [98]

2.7 Fragestellung der Arbeit

Die totale mesorektale Exzision (TME) gilt wegen der genannten Vorteile als Goldstandard der heute praktizierten Rektumchirurgie. Ziel dieser Arbeit war es, für ein Kollektiv aus dem Universitätsklinikum des Saarlandes Langzeitergebnisse zu ermitteln. Dabei sollten die bereits in der internationalen Literatur beschriebenen prognostischen Faktoren bestätigt und gegebenenfalls neue Faktoren identifiziert werden. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- ❖ Von zentralem Interesse waren die Überlebens- und Rezidivraten in Abhängigkeit des Tumorstadiums. In der Literatur wird das Tumorstadium erwartungsgemäß als stärkster prognostischer Faktor beschrieben. Die Ermittlung der absoluten bzw. rezidivfreien Überlebenszeit im eigenen Kollektiv sollte die Grundlage für einen Vergleich mit anderen Autoren sein, und als möglicher Indikator für die Qualität der durchgeführten Therapie herangezogen werden.
- ❖ Wir erwarteten, dass die Karzinomlokalisierung im Rektum einen Einfluss auf die Prognose hat. Da die zirkumferenzielle Karzinomlokalisierung nicht dokumentiert war, sollte ein möglicher Einfluss der longitudinalen Lokalisation auf die Prognose analysiert werden. Es sollte untersucht werden, ob ein Rektumdrittel (zum Beispiel auf Grund anatomischer Verhältnisse) besonders häufig von einem Karzinom befallen wird oder überdurchschnittlich häufig fortgeschrittene Tumorstadien aufweist.
- ❖ Die Prognosewirksamkeit patientendeterminierter Faktoren (Alter, Geschlecht und Körpergewicht) wurde ausgewertet und es sollte die Frage beantwortet werden, welchen Einfluss Begleiterkrankungen auf das Langzeitergebnis haben.
- ❖ Ein weiterer wichtiger Aspekt war der Zusammenhang zwischen präoperativer Tumormarkerkonzentration und der Prognose. Die Hypothese, dass sich die CEA-Konzentration proportional zum Tumorstadium verhält und damit mit einer reduzierten Überlebenszeit respektive einer erhöhten Rezidiv-Wahrscheinlichkeit einhergeht, galt es zu überprüfen.

- ❖ Die naheliegende Vermutung, dass sich die Erfahrung des Operateurs, ein großer Abstand zum aboralen Resektionsrand oder die zusätzliche präoperative Behandlung in Form einer Radiochemotherapie positiv auf die Prognose auswirken, galt es zu verifizieren bzw. zu widerlegen. Ferner wurde untersucht, in wie weit die Empfehlungen der Leitlinie umgesetzt wurden.

Zum Schluss sollten die Ergebnisse mit denen internationaler Literatur verglichen und abschließend bewertet werden.

Anmerkung: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden nur die Bezeichnung Patient bzw. Patienten verwendet. Im Sinne des Gleichbehandlungsgesetzes ist dies als nicht geschlechtsspezifisch zu betrachten.

3 Beobachtungsgut und Methodik

3.1 Datenerhebung

Grundlage dieser retrospektiven Analyse waren 209 Patienten, die zwischen den Jahren 2002 und 2006 in der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie (ehemaliger Direktor: Professor Dr. Schilling) des Universitätsklinikums des Saarlandes auf Grund der Diagnose Rektumkarzinom (ICD-10 C-19, C-20) operiert wurden. Aus einer klinikinternen Datenbank für kolorektale Karzinome wurden die entsprechenden Patientendaten selektiert und modifiziert.

Einschlusskriterien waren Wohnsitz des Patienten im Saarland, Angaben über die genaue Karzinomlokalisierung und das Vorliegen eines histologischen Befundes festgelegt. Anschließend wurde ein Abgleich der Daten mit dem epidemiologischen Krebsregister des Saarlandes in Saarbrücken durchgeführt, um Überlebenszeit und gegebenenfalls eine Tumorprogression zu ermitteln. Nach erfolgtem Abgleich musste ein Patient auf Grund eines Wohnsitzwechsels ausgeschlossen werden. Damit verblieben 208 Patienten zur endgültigen Auswertung.

3.2 Patientendaten

Tab. 4: Übersicht der erhobenen Variablen

Variable	Quelle	Dokumentation
Name	Chirurgie Homburg	vollständig
Vorname	Chirurgie Homburg	vollständig
Geschlecht	Chirurgie Homburg	vollständig
Geburtsdatum	Chirurgie Homburg	vollständig
Körpergröße	Chirurgie Homburg	vollständig
Körpergewicht	Chirurgie Homburg	vollständig
Wohnsitz	Chirurgie Homburg	vollständig
Diagnose	Chirurgie Homburg	vollständig
Diagnosedatum	Chirurgie Homburg	vollständig
Komorbidität	Chirurgie Homburg	vollständig
Tumormarkerkonzentration	Chirurgie Homburg	89/208
Histopathologischer Befund	Chirurgie Homburg	vollständig
Karzinomlokalisierung	Chirurgie Homburg	vollständig
Tumorausdehnung	Chirurgie Homburg	vollständig

Lymphknotenbefall	Chirurgie Homburg	vollständig
Anzahl untersuchter Lymphknoten	Chirurgie Homburg	167/208
Metastasierung	Chirurgie Homburg	vollständig
Grading	Chirurgie Homburg	163/208
Hämangiosis carcinomatosa	Chirurgie Homburg	183/208
Lymphangiosis carcinomatosa	Chirurgie Homburg	183/208
Operationsdatum	Chirurgie Homburg	vollständig
Operationsverfahren	Chirurgie Homburg	vollständig
Operateur	Chirurgie Homburg	vollständig
Operationsdauer	Chirurgie Homburg	vollständig
Resektionsstatus	Chirurgie Homburg	180/208
Tumorabstand zum aborale Resektionsrand	Chirurgie Homburg	118/208
Komplikationen	Chirurgie Homburg	vollständig
Neoadjuvante Radiochemotherapie	Chirurgie Homburg	vollständig
Nachsorgeverhalten der Patienten	Chirurgie Homburg	vollständig
Sterbedatum	Krebsregister Saarland	vollständig
Datum Tumorprogression	Krebsregister Saarland	vollständig
Art der Tumorprogression	Krebsregister Saarland	vollständig

3.3 Statistische Methoden

Die deskriptive Statistik wurde mit Hilfe von Kreuztabellen durchgeführt und gegebenenfalls mit Diagrammen visualisiert. Als Hypothesentest in Kreuztabellen diente der exakte Fisher-Test bzw. der Chi-Quadrat-Test. Als Maßzahlen für quantitative Verteilungen wurden Mittelwert, Median, Standardabweichung und Spannweite bestimmt.

Die Überlebenszeitanalyse wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier Methode durchgeführt. Die Kaplan-Meier Methode erlaubt es, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Ereignisses zu einem bestimmten Zeitpunkt aus der Vergangenheit zu schätzen. Die für diese Arbeit interessanten Ereignisse waren Tumorprogression bzw. der Tod eines Patienten.

Der Vorteil der Kaplan-Meier Methode liegt darin, dass sie insbesondere bei nicht identischen Beobachtungszeiträumen und bei am Ende der Beobachtung noch nicht eingetretenen Ereignissen angewendet werden kann. Im letzten Fall spricht man von einer zensierten Beobachtungszeit.

Die dieser Methode zu Grunde liegende Überlegung ist es, dass die Beobachtungsintervalle durch das Eintreten des Ereignisses definiert sind. Stirbt z. B. ein Patient wird ein neues

Zeitintervall definiert. So kann man für jedes Zeitintervall die bedingte Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Patient dieses überlebt, falls er bis zum Anfang des Zeitintervalls überlebt hat. Aus dem Produkt der bedingten Wahrscheinlichkeiten lässt sich dann die Gesamtwahrscheinlichkeit schätzen, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben.

Bei zensierten Beobachtungszeiten wird davon ausgegangen, dass die Daten bis zum Ende des nächsten Ereignisses vorliegen und eine Zensierung erst unmittelbar danach wirksam wird. [49] Die so berechneten Wahrscheinlichkeiten können als sogenannte Kaplan–Meier–Kurven dargestellt werden; auf der X–Achse wird die Überlebenszeit in Monaten aufgetragen, auf der Y–Achse die kumulierte Überlebensrate. Aus den Kaplan–Meier–Kurven lassen sich somit spezielle Überlebensraten (z. B. 5–Jahres–Überlebensrate) oder spezielle Überlebenszeiten (z. B. Medianes Überleben) ablesen und miteinander vergleichen. Um die Kaplan–Meier–Kurven zwischen Gruppen zu vergleichen, wurde der Log–Rank Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % angewandt.

Es sei betont, dass eine Kaplan–Meier–Kurve nur ein Schätzer für die wahre ereignisfreie Überlebensfunktion in der Grundgesamtheit ist. Mit Hilfe der Greenwood–Formel lässt sich jedoch für jeden Zeitpunkt punktuell der Standardfehler des Kaplan–Meier Schätzers und somit ein näherungsweise Konfidenzintervall angeben.

Die Cox–Regression ermöglicht es, den gleichzeitigen Einfluss von mehreren Variablen auf die Überlebenszeit zu analysieren und zu quantifizieren. Voraussetzung ist die Annahme sogenannter „proportional hazards“; darunter versteht man ein über die Zeit konstantes Hazard Ratio. Dieses kann sehr vereinfacht als gegeben angenommen werden, sollten sich die Kaplan–Meier–Kurven der zu vergleichenden Gruppen nicht kreuzen, sprich sich die gleichmäßige Überlegenheit einer der Gruppen herausstellen.

Das Hazard Ratio ist ein Maß dafür, wie sich das Ereignisrisiko in der vergleichenden Gruppe zur Referenzgruppe verhält. Demzufolge ist bei einer Hazard Ratio (HR) von 1 das Ereignisrisiko in beiden Gruppen gleich. Bei einer $HR > 1$ ist das Ereignisrisiko im Vergleich zur Referenzgruppe erhöht, bei einer $HR < 1$ ist das Ereignisrisiko im Vergleich zur Referenzgruppe vermindert. Die Genauigkeit der Schätzung des Hazard Ratio wird mit dem 95 %– Konfidenzintervall beschrieben.

Für eine detailliertere Ausführung zu den verwendeten statistischen Methoden und insbesondere die Darstellung der entsprechenden mathematischen Formeln und Funktionen, sei an dieser Stelle auf Fachliteratur der medizinischen Statistik verwiesen.

Die Daten wurden mit Hilfe der IBM SPSS Statistics Software Version 19 ausgewertet.

4 Ergebnisse

Die Nachbeobachtungszeit endete am 31.12.2008. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 55 Monaten; die kürzeste Beobachtungszeit betrug 25 Monate, die längste Beobachtungszeit 83 Monate.

4.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

4.1.1 Alters- und Geschlechtsverteilung

Von 208 Patienten waren 73 (35,1 %) weiblichen und 135 (64,9 %) männlichen Geschlechts. Zum Zeitpunkt der Operation war der jüngste Patient 30 Jahre alt, der älteste Patient 89 Jahre alt. Der Mittelwert für das Alter aller Patienten lag bei 65,3 Jahren ($SD \pm 11,4$), der Median bei 67 Jahren. Die Gruppe der 60 bis 70-Jährigen wies mit einem Anteil von 38,4 % die höchste Inzidenz auf. Die absolute Mehrzahl der Neuerkrankungen trat nach dem 60. Lebensjahr auf, weniger als 15 % der Neuerkrankungen traten vor dem 50. Lebensjahr auf (Abb. 8). Auch bei der Auswertung nach Geschlecht zeigte sich für beide Geschlechter ungefähr dieser Sachverhalt (Abb. 9). 7 Patienten (3,4 %) wurden als ICD-10 C19 und 201 Patienten (96,6 %) als ICD-10 C20 diagnostiziert.

Abb. 8: Altersverteilung der Patienten (n=208)

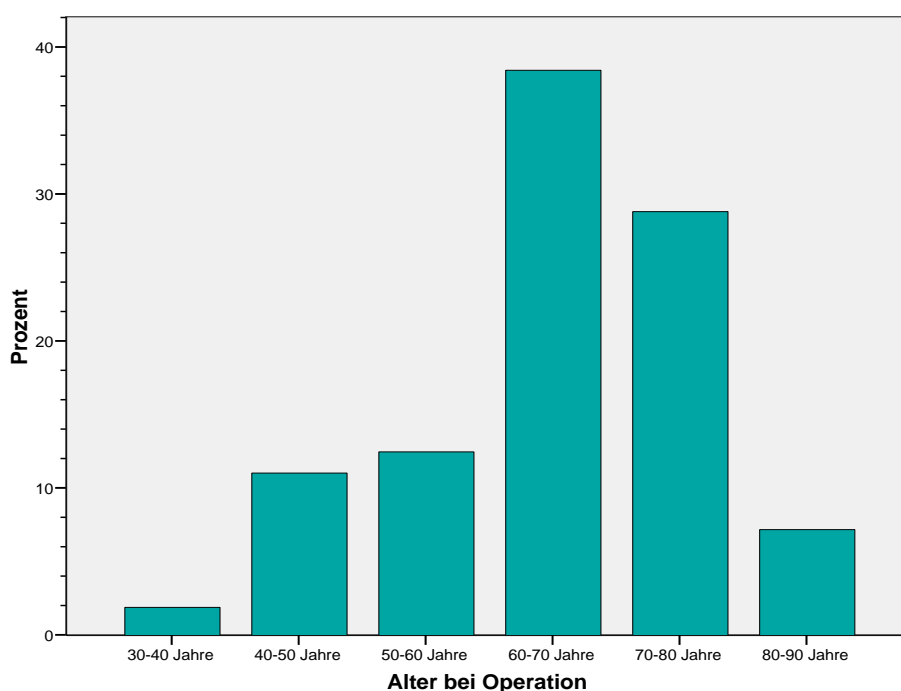
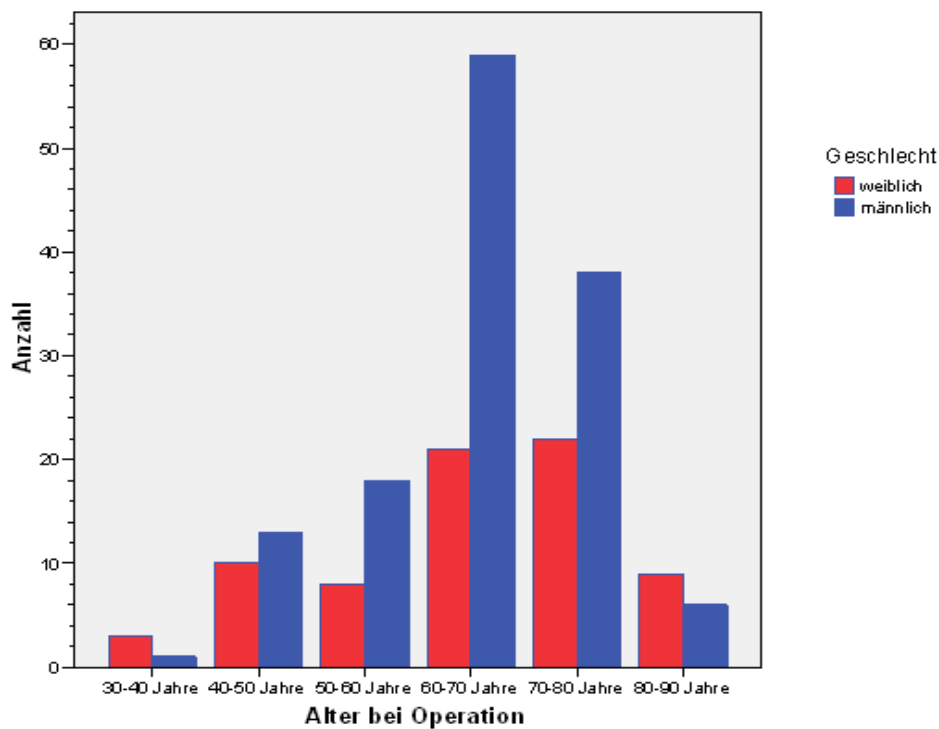


Abb. 9: Altersverteilung der Patienten nach Geschlecht (n=208)



4.1.2 Regionale Herkunft

Der mit 38 % größte Anteil der Patienten hatte seinen Wohnsitz im Saarpfalz-Kreis, in dem das Universitätsklinikum des Saarlandes ansässig ist. Aus dem Regionalverband Saarbrücken kamen rund ein Viertel aller Patienten. Tabelle 5 zeigt die weitere Verteilung der Herkunft der Patienten nach Landkreisen im Saarland.

Tabelle 5: Regionale Herkunft der Patienten (n=208)

Landkreis	Saarpfalz-Kreis	Regionalverband Saarbrücken	Neunkirchen	Saarlouis	Merzig-Wandern	St. Wendel
Anteil (%)	38	24,5	13	11	7,2	6,3

4.1.3 Body-Mass-Index (BMI)

Die Patienten wurden anhand der BMI WHO-Klassifikation für Erwachsene in 4 Klassen eingeteilt. Nur 45,7 % der Patienten waren normalgewichtig, mehr als die Hälfte der Patienten waren übergewichtig (Tab. 6).

Tabelle 6: BMI der Patienten in kg/m² (n=208)

		Häufigkeit	Prozent
Untergewicht	(BMI < 18,5)	3	1,4
Normalgewicht	(BMI 18,5–24,9)	95	45,7
Übergewicht	(BMI 25–29,9)	76	36,6
Adipositas	(BMI >30)	34	16,3
Gesamt		208	100

4.1.4 CEA-Serumkonzentration

Bei 89 Patienten konnte die präoperative CEA-Konzentration im Serum ausgewertet werden. Grundsätzlich kann man für das CEA einen Referenzwert von < 3,5 µg/l annehmen. Bei 55 % der Patienten ließ sich eine Tumormarkerkonzentration in diesem Referenzbereich feststellen. Chapman et al. definierten in ihrer viel beachteten Studie die obere Normwertgrenze bei 10 µg/l. Um einen Vergleich mit der Literatur zu ermöglichen, erschien folgende Klassifizierung der CEA-Serumkonzentrationen sinnvoll. Erhöhte Serumkonzentrationen, insbesondere über 10 µg/l, ließen sich statistisch signifikant öfters bei Patienten mit Lymphknotenbefall bzw. mit Fernmetastasen feststellen (p<0,05) (Tab. 7).

Tabelle 7: CEA-Serumkonzentration in Abhängigkeit des Tumorstadiums (n=89)

	<3,5 µg/l	3,5–10 µg/l	>10 µg/l
UICC Stadium 0 bis II	34 (69,4 %)	10 (41,7 %)	4 (25 %)
UICC Stadium III und IV	15 (30,6 %)	14 (58,3 %)	12 (75 %)
Gesamt	49 (100 %)	24 (100 %)	16 (100 %)

4.1.5 Komorbidität

154 der 208 Patienten (74 %) hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Am häufigsten handelte es dabei um eine kardiovaskuläre Komorbidität (131 Patienten), eine pulmonale Komorbidität (48 Patienten) oder einen Diabetes (29 Patienten). Alle Diabetiker waren multimorbide. 21 Patienten hatten endokrine, 20 Patienten neurologische Begleiterkrankungen.

4.1.6 UICC-Stadium

Am häufigsten mit 31,7 % wurde das Rektumkarzinom im UICC-Stadium III therapiert. Im Stadium 0 waren 15,4 % aller Karzinome, im Stadium I waren 22,6 %, im Stadium II 17,3 % und 13 % waren im Stadium IV (Zu den UICC-Stadien siehe 2.5).

4.1.7 Karzinomlokalisation

Die Auswertung der Lokalisation der Tumore ergab, dass die meisten Karzinome mit 44,7 % im mittleren Rektumdrittel auftraten. Im unteren Rektumdrittel befanden sich 40,9 % der Karzinome, im oberen Rektumdrittel 14,4 %.

Anschließend wurde die Verteilung der UICC-Stadien auf die Rektumdrittel analysiert. Im Chi-Quadrat-Test konnte dabei kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Ein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied in der Lokalisation des Tumors konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden ($p > 0,1$) (Tab. 8 und 9).

Tabelle 8: Verteilung der Tumorstadien nach Rektumdrittel (n=208)

			UICC-Stadium					Gesamt
			0	I	II	III	IV	
Rektum- drittel	mittleres	Anzahl	13	24	17	29	10	93
		% von Rektumdrittel	14	26	18	31	11	100
	oberes	Anzahl	3	3	4	15	5	30
		% von Rektumdrittel	10	10	13	50	17	100
	unteres	Anzahl	16	20	15	22	12	85
		% von Rektumdrittel	19	23	18	26	14	100
Gesamt	Anzahl		32	47	36	66	27	208
	% von Gesamt		15	23	17	32	13	100

Tabelle 9: Verteilung der betroffenen Rektumdrittel nach Geschlecht (n=208)

			Rektumdrittel			Gesamt
			mittleres	oberes	unteres	
Geschlecht	weiblich	Anzahl	33	9	31	73
		% von weiblich	45,2	12,3	42,5	100
	männlich	Anzahl	60	21	54	135
		% von männlich	44,4	15,6	40	100
Gesamt	Anzahl		93	30	85	208
	% von Gesamt		44,7	14,4	40,9	100

4.1.8 Primärtumorgröße

Die Verteilung der Primärtumorgröße ist in Tabelle 10 ersichtlich. Fast die Hälfte aller Tumore (47,6 %) infiltrierte bereits durch die Muscularis propria in die Subserosa oder in nicht peritonealisiertes perirektales Gewebe (T3). Bei 32 Patienten (15,4 %) konnte ein Carcinoma in situ diagnostiziert werden. Bei 9 Patienten (4,3 %) infiltrierte der Tumor bereits andere Organe oder perforierte das viszerale Peritoneum (T4).

Tabelle 10: Primärtumorgröße (n=208)

		N	Prozent
T	1	13	6,3
	2	55	26,4
	3	99	47,6
	4	9	4,3
	Tis	32	15,4

4.1.9 Lymphknotenbefall

Bei 56,3 % der Patienten war kein Tumorbefall von regionären Lymphknoten nachzuweisen. Annähernd gleich häufig waren N1 (21,6 %) und N2 (22,1 %) vorzufinden (Tab. 11). Von 167 Patienten konnte die genaue Anzahl der untersuchten bzw. der befallenen Lymphknoten ermittelt werden. Durchschnittlich wurden 14 (SD \pm 5) Lymphknoten untersucht, Minimum waren 3 Lymphknoten, Maximum 27 Lymphknoten. In 70 % der dokumentierten Fälle wurden mehr als 12 Lymphknoten durch einen Pathologen untersucht (Tab. 12). Der Mittelwert von befallenen Lymphknoten lag bei 3 (SD \pm 4), das Maximum an befallenen Lymphknoten lag bei 24 (Tab. 13).

Tabelle 11: N-Klassifikation (n=208)

		N	Prozent
N	0	117	56,3
	1	45	21,6
	2	46	22,1

Tabelle 12: Anzahl an histologisch untersuchten Lymphknoten (n=167)

	N	Prozent
weniger als 12 Lymphknoten	49	30
mehr als 12 Lymphknoten	118	70

Tabelle 13: Anzahl an befallenen Lymphknoten (n=167)

		N	Prozent
0	Lymphknoten befallen	81	48,2
1-3	Lymphknoten befallen	40	24,4
4-10	Lymphknoten befallen	36	21,4
> 10	Lymphknoten befallen	10	6

4.1.10 Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa

Für 183 Patienten konnte die Tumordinvasion in Lymphgefäße bzw. in Venen nachvollzogen werden. Bei 14 Patienten lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor, bei 5 Patienten eine Hämangiosis carcinomatosa und bei 7 Patienten hatte der Tumor sowohl Lymphsystem als auch Blutsystem infiltriert.

4.1.11 Fernmetastasierung bei Diagnosestellung

Bei 27 Patienten (13 %) hatte das Rektumkarzinom bereits metastasiert. Die Metastasenlokalisierung konnte bei 10 Patienten ausgewertet werden; am häufigsten waren hepatische Metastasen (8), pulmonale und ossäre Metastasen wurden jeweils bei einem Patienten diagnostiziert.

4.1.12 Grading

Tabelle 14 zeigt die Verteilung des histopathologischen Gradings. Bei 45 Patienten war kein Befund dokumentiert. Am häufigsten wurde der Differenzierungsgrad der Karzinomzellen als G3 (58,3 %) eingestuft.

Tabelle 14: Differenzierungsgrad der Karzinomzellen (n=163)

		N	Prozent
G	1	1	0,6
	2	66	40,5
	3	95	58,3
	4	1	0,6

4.1.13 Operationsverfahren

Von den 208 Patienten wurden 30 (14,4 %) mit dem Verfahren der anterioren Resektion und 111 (53,4 %) mit der tiefen anterioren Resektion operiert. 51 (24,5 %) erhielten eine abdominoperineale Rektumexstirpation. 16 Patienten (7,7 %) wurden nach anderen Verfahren operiert (Tab. 15). Die durchschnittliche Operationsdauer betrug 197 Minuten (SD \pm 66,21).

Tabelle 15: Übersicht der angewandten Operationsverfahren (n=208)

Operationsverfahren	N	Prozent
Anteriore Resektion	30	14,4
Tiefe Anteriore Resektion	111	53,4
Abdominoperineale Rektumexstirpation	51	24,5
sonstige Verfahren	16	7,7

4.1.14 Resektionsstaus

Bei 180 Patienten konnte der Resektionsstatus ausgewertet werden. 176 der Resektionen (98 %) erfolgten ohne nachweisbaren Residualtumor. Bei 4 Patienten (2 %) war am Resektionsrand mikroskopisch Tumorgewebe vorzufinden. Im Mittel betrug der Abstand des Karzinoms zum aboralen Resektionsrand 3,2 cm (SD \pm 2,4).

4.1.15 Komplikationen

Bei 68 Patienten (32,7 %) konnten intra- bzw. postoperativ Komplikationen festgestellt werden. Komplikationen traten signifikant öfters bei Patienten mit erhöhtem BMI auf ($p < 0,05$). In der Klasse der Übergewichtigen traten prozentual am häufigsten Komplikationen auf (Tab. 16).

Tabelle 16: Komplikationsrate im Verhältnis zum BMI (kg/m^2) der Patienten (n=208)

		Komplikationen		Gesamt
		keine	vorhanden	
Untergewicht	(BMI <18,5)	3 (100%)	0	3
Normalgewicht	(BMI 18,5–24,9)	71 (74,7%)	24 (25,3%)	95
Übergewicht	(BMI 25–29,9)	43 (56,6%)	33 (43,4%)	76
Adipositas	(BMI >30)	23 (67,6%)	11 (32,4%)	34

Insgesamt ließen sich 80 Komplikationen verzeichnen. Bei 52 Patienten trat eine Komplikation alleine auf, 8 Patienten litten unter 2 Komplikationen und 4 Patienten hatten 3 verschiedene Arten von Komplikationen. Am häufigsten waren urologische Komplikationen und Nahtinsuffizienzen, gefolgt von Wundinfektionen und Nachblutungen (Tab. 17). Bei 32 Patienten erfolgte eine Reintervention.

Tabelle 17: Komplikationsarten und Häufigkeiten (n=80)

Komplikation	N	Prozent
urologische Komplikation	24	30
Nahtinsuffizienz	18	22,5
Wundinfektion	17	21,2
Nachblutung	10	12,5
Pneumonie	4	5
neurologische Komplikation	4	5
kardiovaskuläre Komplikation	3	3,8

4.1.16 Neoadjuvante Radiochemotherapie

57 Patienten erhielten eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Während vor dem Jahr 2004 der Anteil bei etwa 17 % der Patienten lag, stieg dieser nach 2004 auf circa 43 %.

4.1.17 Nachsorgeverhalten

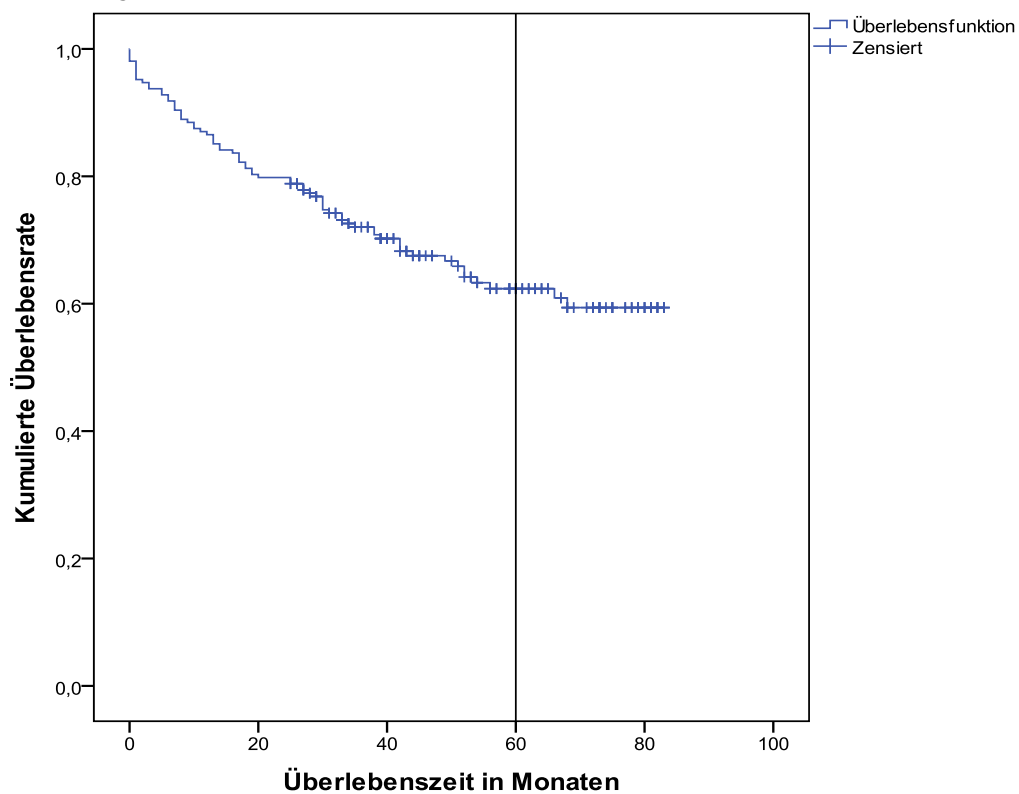
81 Patienten (39 %) nahmen an einer regelmäßigen Nachsorge am Universitätsklinikum Homburg teil.

4.2 Gesamtüberleben

4.2.1 Gesamtüberleben

Die Überlebenszeit des Patientenkollektivs ist in Abbildung 10 als Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Zum Endpunkt der Nachbeobachtung am 31.12.2008 waren 72 der 208 Patienten verstorben. Bei 39 Patienten konnte dabei das Rektumkarzinom als gesicherte Todesursache festgestellt werden. Für Patienten mit Rektumkarzinom ergab sich daraus eine 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) über alle UICC-Tumorstadien hinweg von 62 %.

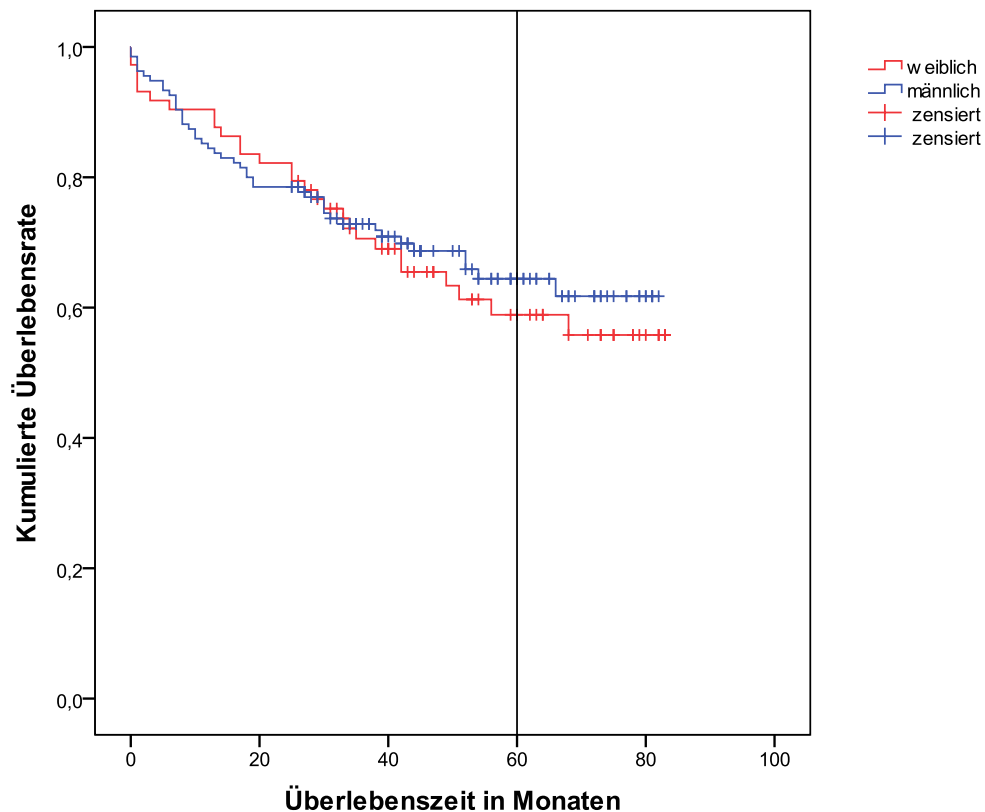
Abbildung 10: Gesamtüberleben des Patientenkollektivs (n=208)



4.2.2 Gesamtüberleben nach Geschlecht

Bei der Auswertung des Gesamtüberlebens nach Geschlecht konnte kein signifikanter Überlebensvorteil der 135 Männer gegenüber den 73 Frauen gefunden werden ($p=0.63$). Die 5-JÜR der Männer betrug 64 %, die der Frauen 59 % (Abb. 11).

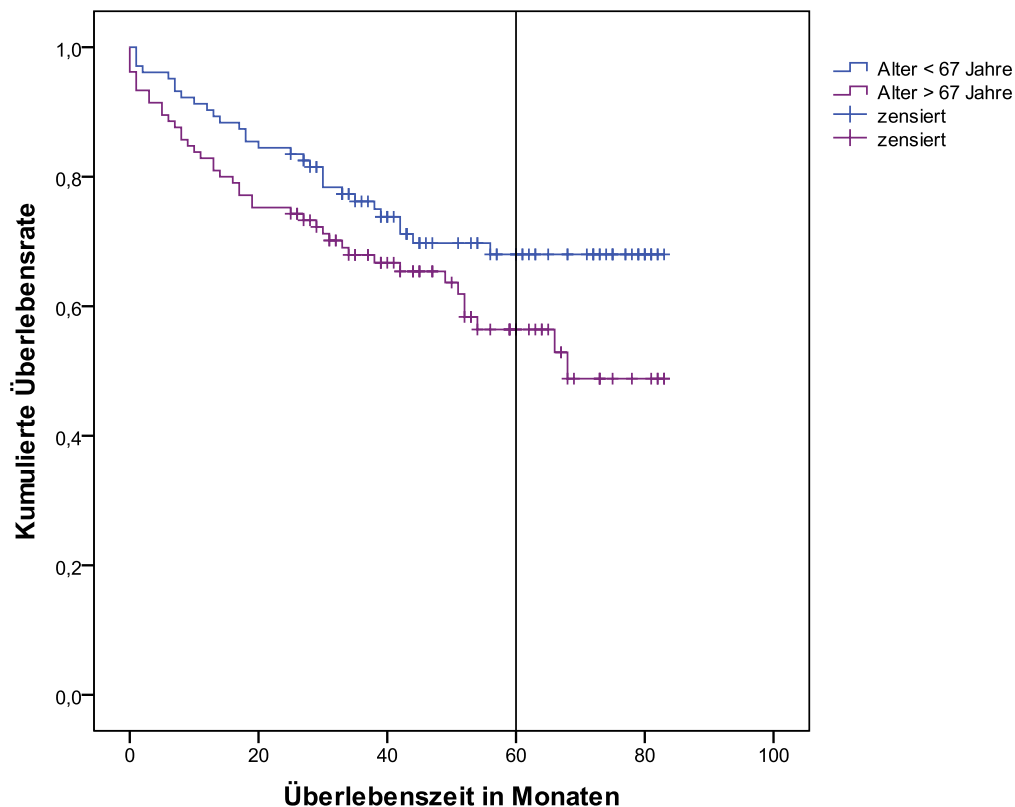
Abb. 11: Gesamtüberleben nach Geschlecht der Patienten (n=208)



4.2.3 Gesamtüberleben nach Alter

An Hand des medianen Alters von 67 Jahren im Patientenkollektiv wurde eine Gruppeneinteilung vollzogen. In der Überlebenszeitanalyse zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0.06$) zwischen den Jüngeren (5-JÜR von 68 %) und Älteren (5-JÜR von 56 %) (Abb. 12). Erst ab einem Alter von 70 Jahren konnte ein signifikanter Unterschied ($p<0.05$) zwischen den Altersgruppen zu Gunsten der Jüngeren festgestellt werden. Es ist jedoch zu beachten, dass der Anteil an Tumor unabhängigen Sterbefällen im Alter natürlicherweise ansteigt.

Abb. 12: Gesamtüberleben nach Alter der Patienten (n=208)



4.2.4 Gesamtüberleben nach Body-Mass-Index

Die 5-JÜR von normalgewichtigen Patienten lag bei 68 %. Waren die Patienten übergewichtig oder bereits adipös, sank die 5-JÜR auf 58 %. Eine statistische Signifikanz ergab sich nicht ($p=0.54$) (Abb. 13). Auf Grund der geringen Fallzahl wurden die Patienten mit Untergewicht in der Analyse nicht berücksichtigt (BMI Klassifikation siehe 4.1.3).

4.2.5 Gesamtüberleben nach CEA-Serumkonzentration

Die Auswertung des Gesamtüberlebens der 89 Patienten mit dokumentierten Tumormarkerspiegel ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0.32$). Patienten mit Serumspiegel im Referenzbereich hatten eine 5-JÜR von 68 %, Patienten mit Konzentrationen zwischen 3,5–10 $\mu\text{g/l}$ eine 5-JÜR von 55 % und Patienten mit Konzentrationen über 10 $\mu\text{g/l}$ eine 5-JÜR von 60 % (Abb. 14) (Zur Klassierung der CEA-Konzentrationen siehe 4.1.4).

Abb. 13: Gesamtüberleben nach BMI (n=205)

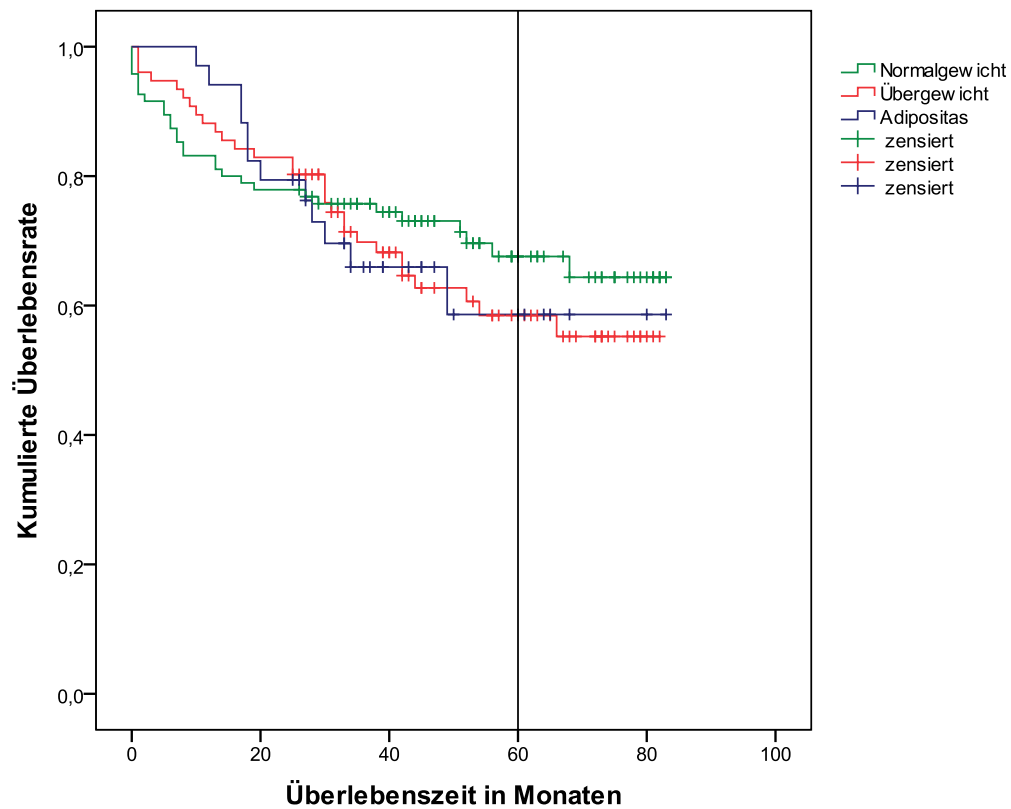
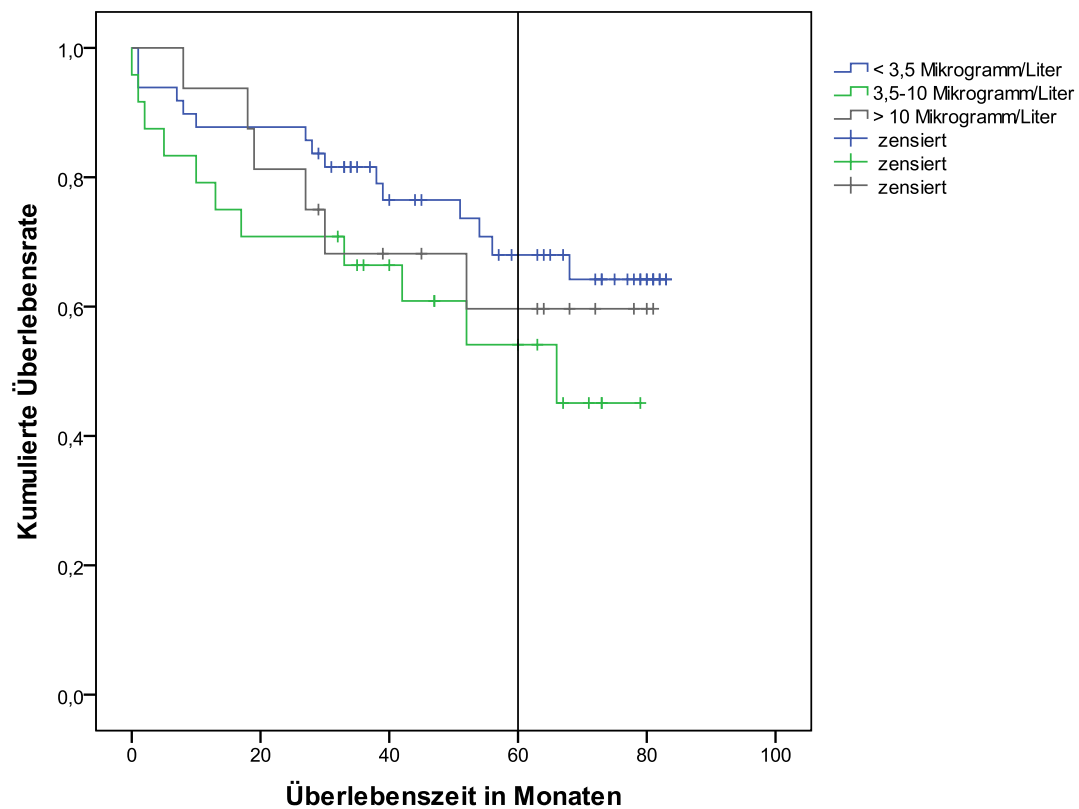


Abb. 14: Gesamtüberleben nach CEA-Serumkonzentration (n=89)



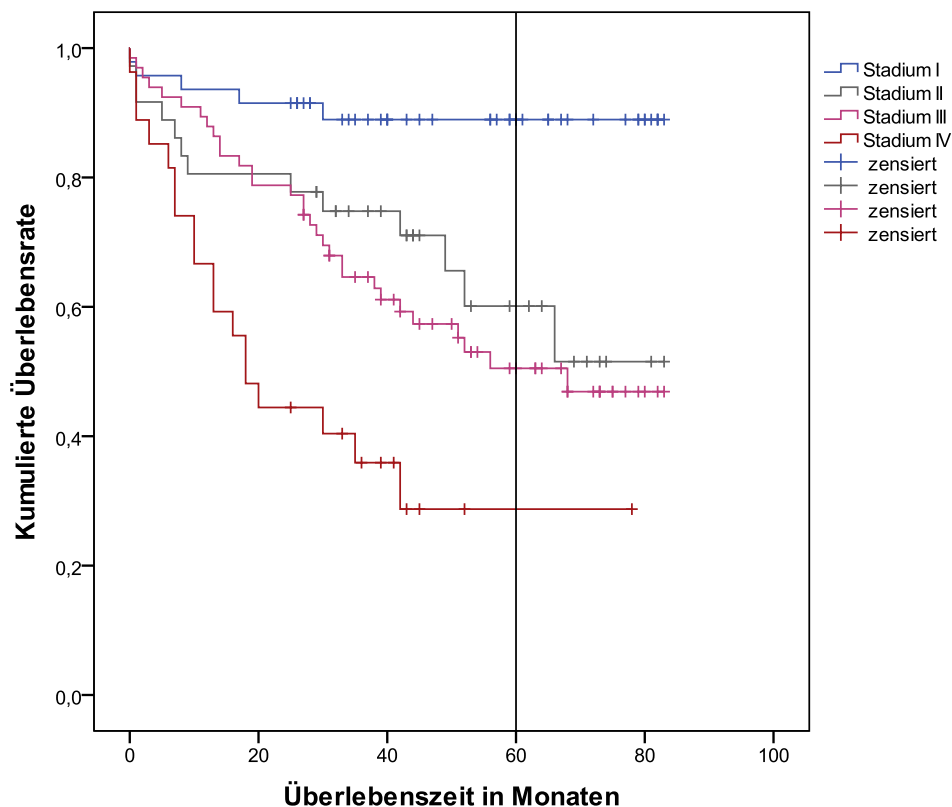
4.2.6 Gesamtüberleben nach UICC-Stadium

Abbildung 15 zeigt das Gesamtüberleben nach UICC-Stadium. Das Überleben hing statistisch signifikant vom UICC-Stadium des Patienten ab ($p < 0.01$). Je fortgeschrittener die Erkrankung, desto geringer war die 5-Jahres-Überlebensrate. Diese sind für jedes einzelne Stadium in Tabelle 18 angegeben. Die Überlebenskurve für das UICC-Stadium 0 wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt, die 5-JÜR lag bei 81 %.

Tabelle 18: Kumulierte Überlebensraten nach 5 Jahren der UICC-Stadien (n=176)

UICC Stadium	I	II	III	IV
Überlebensrate	89 %	60 %	49 %	27 %
nach 5 Jahren	(n=47)	(n=36)	(n=66)	(n=27)

Abb. 15: Gesamtüberleben nach UICC-Stadien (n=176)



4.2.7 Gesamtüberleben bei Lymph- bzw. Hämangiosis carcinomatosa

Für 26 Patienten mit Lymphangiosis bzw. Hämangiosis carcinomatosa ergab sich zum Rest des Kollektives ein sehr signifikanter ($p < 0.01$) bzw. signifikanter ($p < 0.05$) Unterschied im Überleben. Die 5-JÜR von Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa lag bei 35 % im Vergleich zu 65 %, die 5-JÜR von Patienten mit Hämangiosis carcinomatosa lag bei 44 % im Vergleich zu 63 % (Abb. 16 und 17).

4.2.8 Gesamtüberleben nach Karzinomlokalisation

Es konnte kein signifikanter Unterschied ($p = 0.23$) der 5-Jahres-Überlebensraten bezüglich der longitudinalen Lokalisation des Karzinoms festgestellt werden. Die höchste 5-JÜR von 68 % hatten Patienten mit einem Befall des mittleren Drittels. Die 5-JÜR von Patienten mit Karzinomen im unteren Drittel betrug 59 %, mit Karzinomen im oberen Drittel 53 % (Abb. 18).

4.2.9 Gesamtüberleben nach Operateurerfahrung

In Abbildung 19 wird das Gesamtüberleben der 208 Patienten nach Erfahrung des Operateurs dargestellt. Die vom Chefarzt operierten Patienten hatten eine 5-JÜR von 70 %, Patienten die von einem Oberarzt behandelt wurden von 64 %. Hatte der Operateur den Status eines Assistenz- bzw. Facharztes lag die 5-JÜR bei 51 %. Es ließ sich aber keine statistische Signifikanz nachweisen ($p = 0.14$).

Abb. 16: Gesamtüberleben bei Lymphangiosis carcinomatosa (n=183)

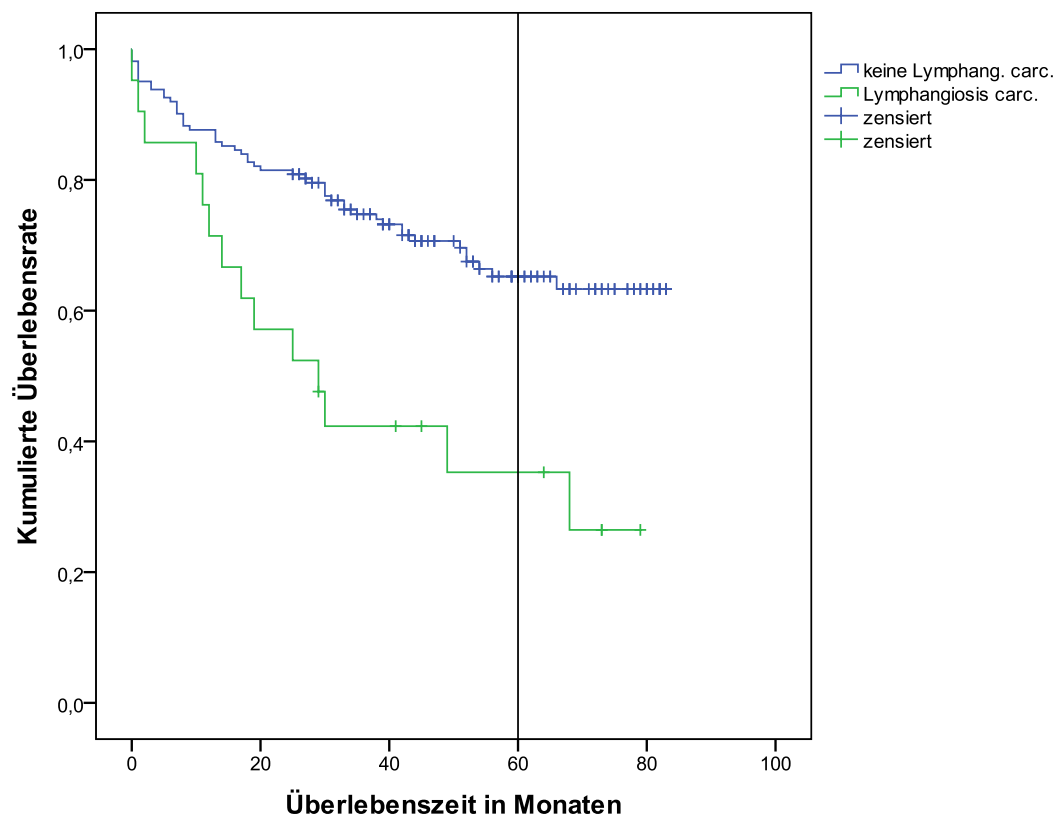


Abb. 17: Gesamtüberleben bei Hämangiosis carcinomatosa (n=183)

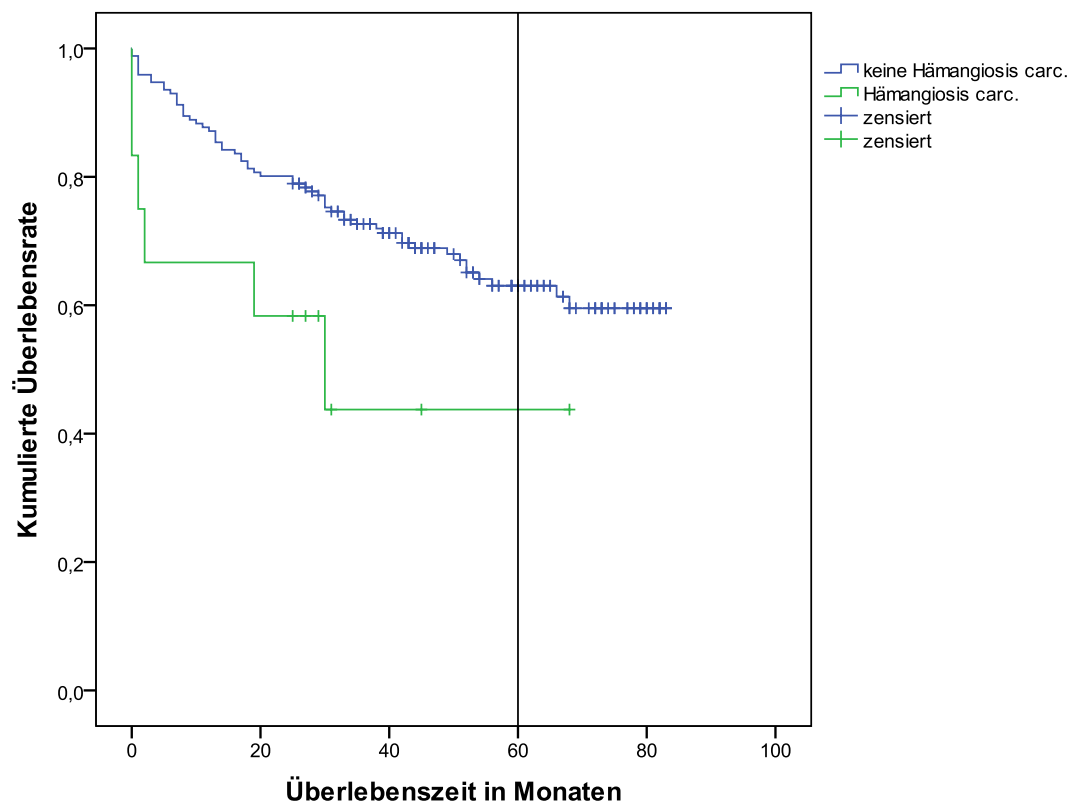


Abb. 18: Gesamtüberleben nach Karzinomlokalisierung (n=208)

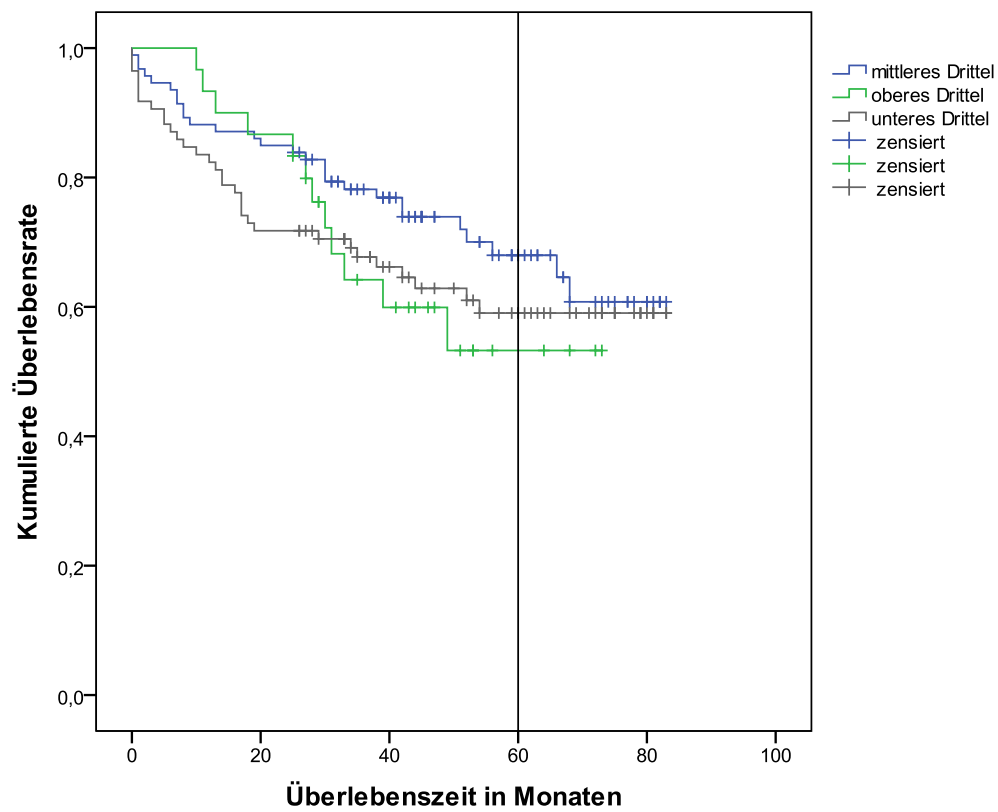
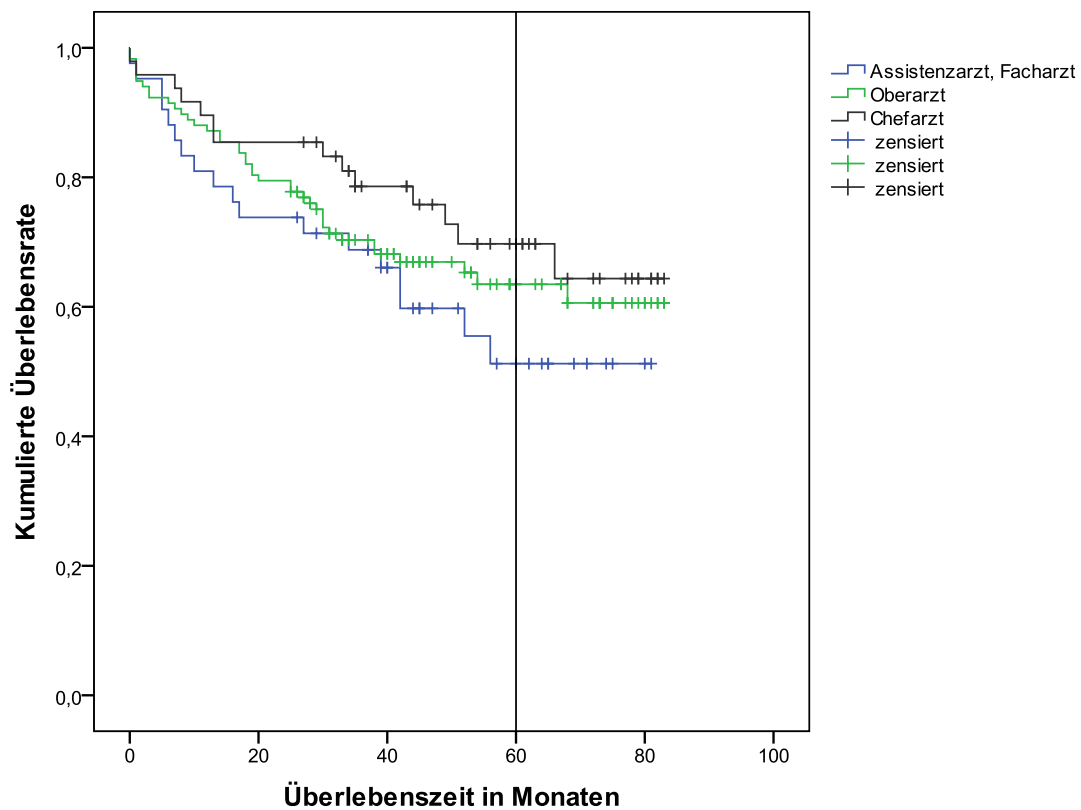


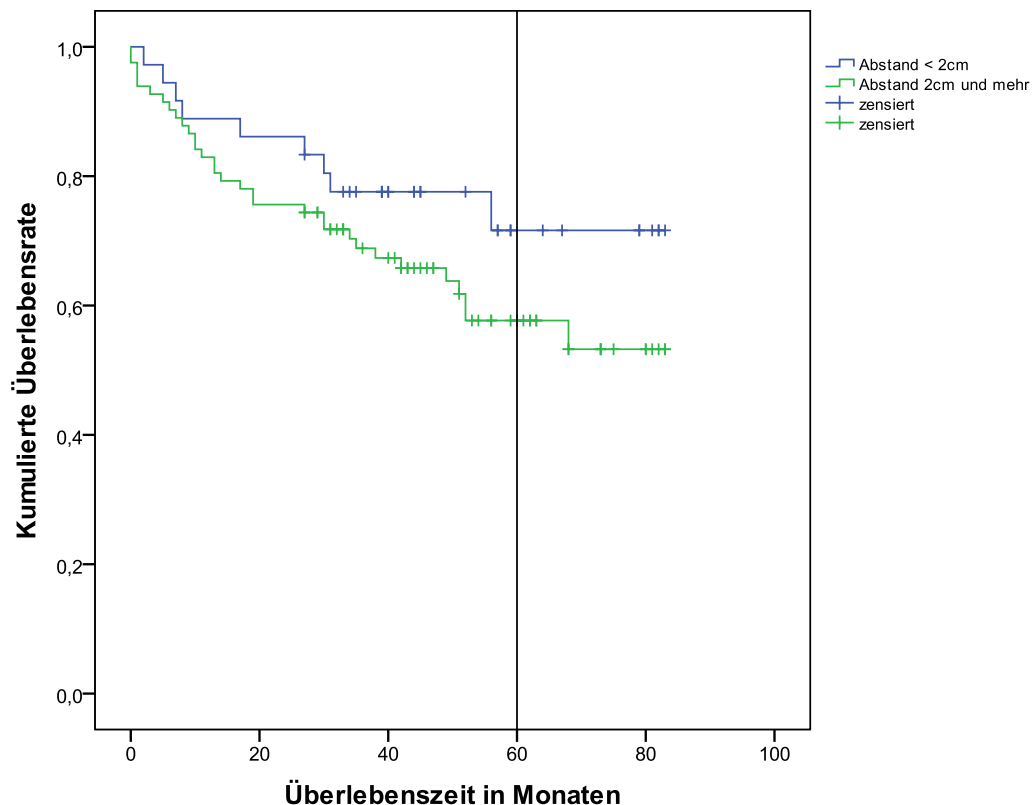
Abb. 19: Gesamtüberleben nach Operateurerfahrung (n=208)



4.2.10 Gesamtüberleben in Abhängigkeit des Tumorabstandes zum aboralen Resektionsrand

In die Analyse gingen 118 Patienten ein, bei denen der Abstand in Zentimeter vermerkt war. Als gruppendifinierendes Merkmal wurde ein Abstand von 2 cm festgelegt, da dieser als distaler Abstand empfohlen wird. Die 5-JÜR bei einem Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand von weniger als 2 cm lag bei 72 %, bei mehr als 2 cm bei 58 % (Abb. 20). Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.17$).

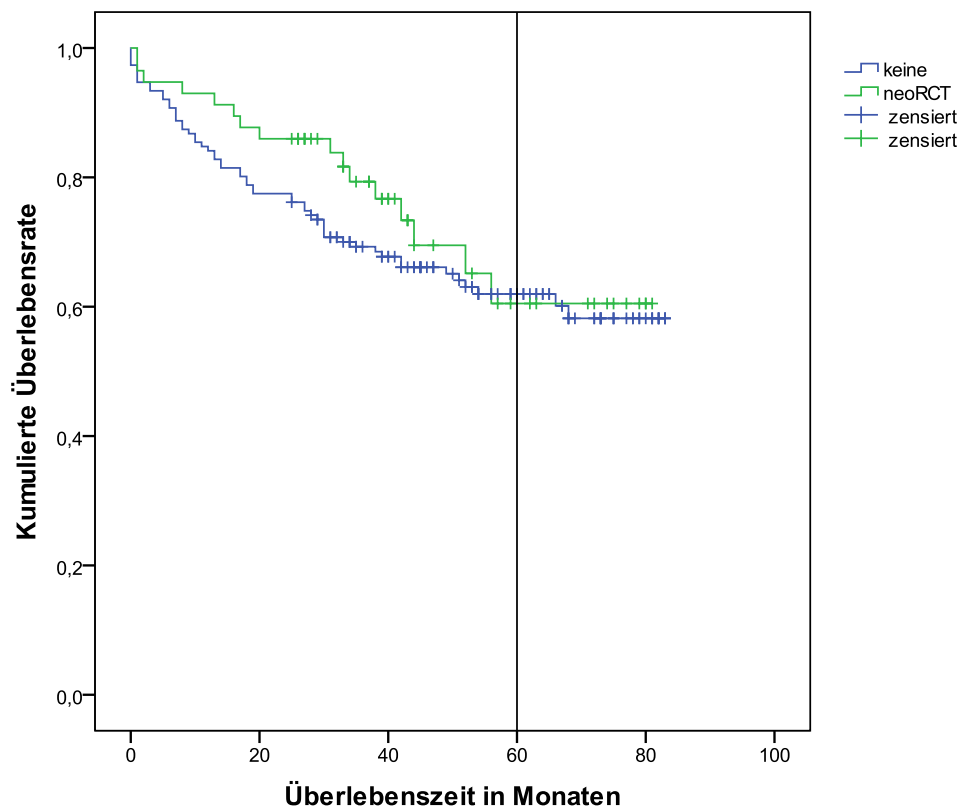
Abb. 20: Gesamtüberleben nach Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand (n=118)



4.2.11 Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie

Patienten, deren Therapie eine neoadjuvante Radiochemotherapie (neoRCT) beinhaltete, hatten eine 5-JÜR von 59 %, Patienten ohne neoadjuvante Radiochemotherapie hatten eine 5-JÜR von 61 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.36$) (Abb. 21).

Abb. 21: Gesamtüberleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (n=208)



4.2.12 Gesamtüberleben in Abhängigkeit von Komorbidität

Es wurde der Einfluss verschiedener Begleiterkrankungen auf das Gesamtüberleben bei Patienten mit Rektumkarzinom untersucht. Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität (z. B. Koronarer Herzerkrankung) hatten eine 5-JÜR von 58 %, ohne kardiovaskuläre Komorbidität hatten die Patienten eine 5-JÜR von 69 %. Patienten mit pulmonaler Komorbidität hatten eine 5-JÜR von 53 % (versus 65 %) und Diabetiker eine 5-JÜR von 37 % (versus 66 %). Für die Überlebensraten der Patienten mit kardiovaskulärer bzw. pulmonaler Begleiterkrankung konnte im Vergleich zum restlichen Kollektiv keine Signifikanz festgestellt werden ($p > 0.1$). Der Unterschied zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern war signifikant ($p = 0.05$) (Abb. 22, 23, 24).

Abb. 22: Gesamtüberleben der Patienten mit kardiovaskulärer Komorbidität im Vergleich zum restlichen Kollektiv (n=208)

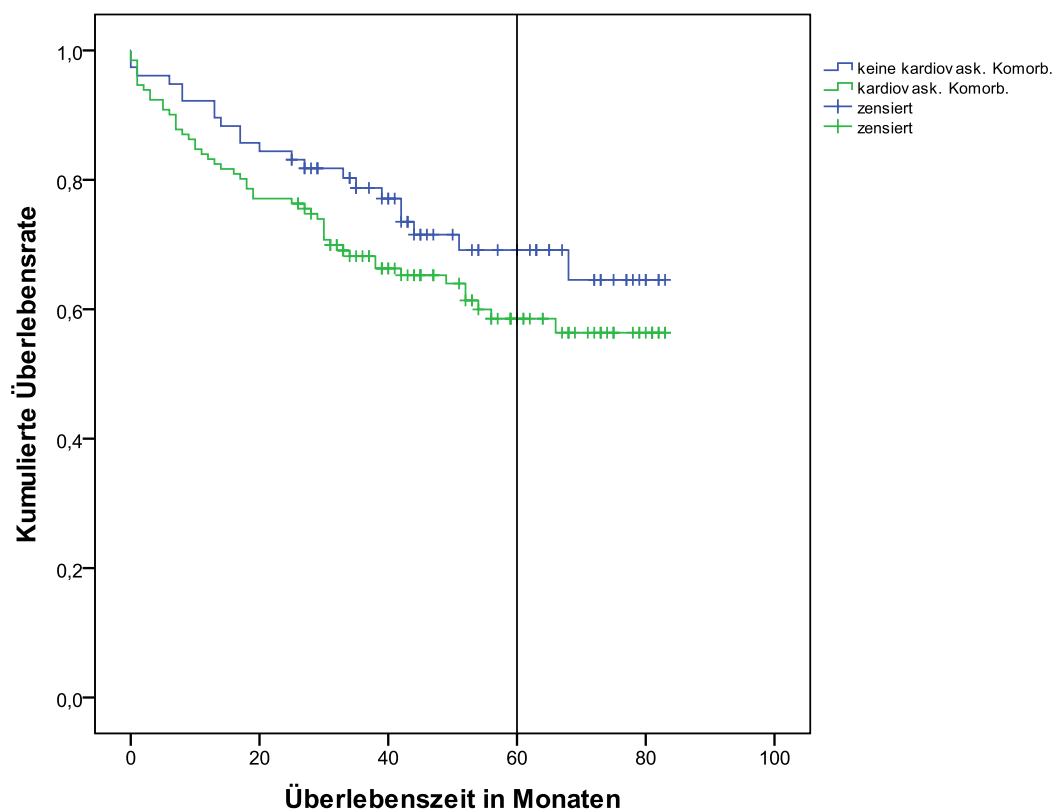


Abb. 23: Gesamtüberleben der Patienten mit pulmonaler Komorbidität im Vergleich zum restlichen Kollektiv (n=208)

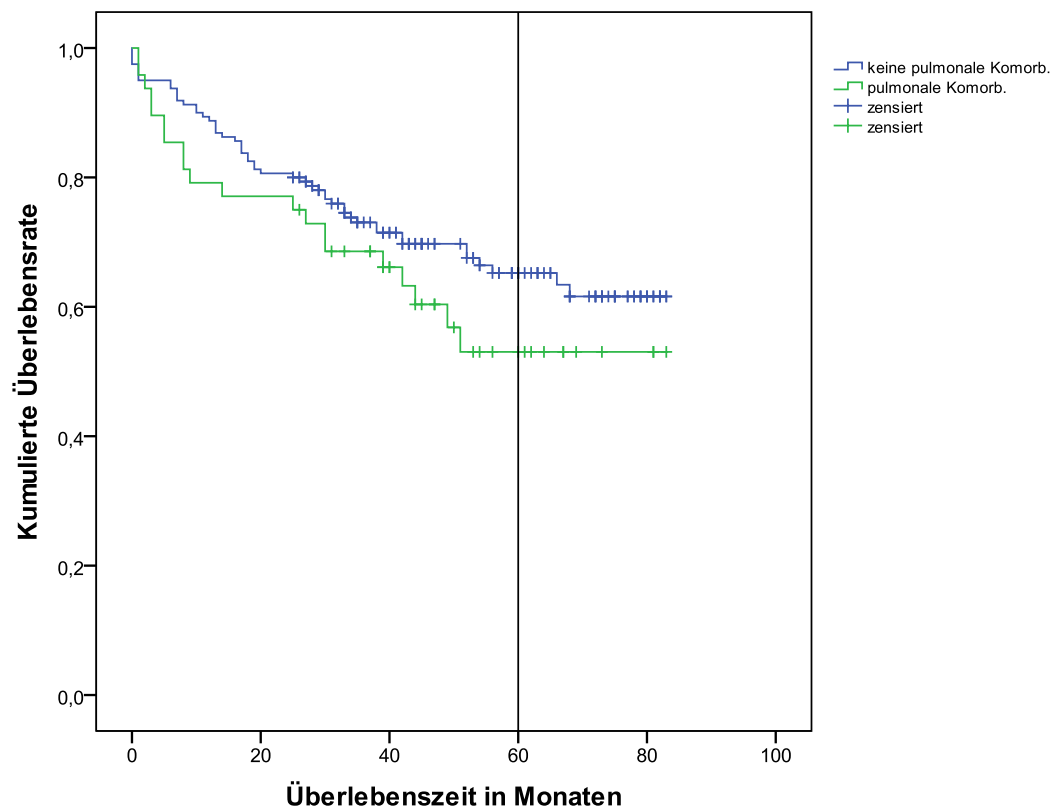
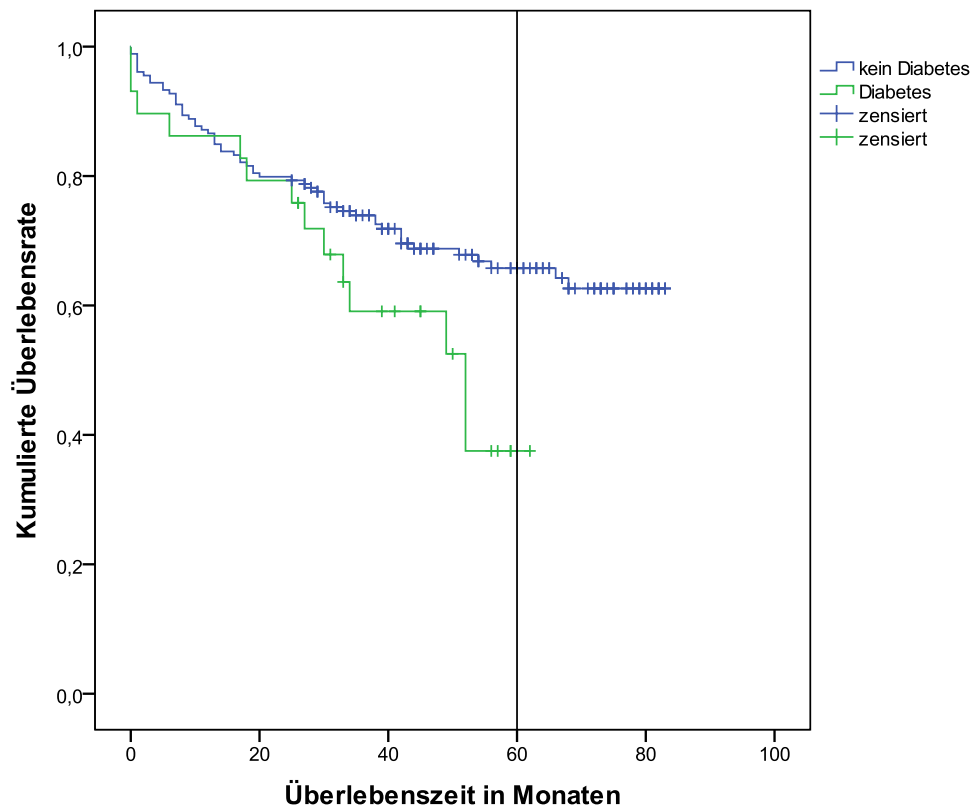


Abb. 24: Gesamtüberleben der Patienten mit Diabetes im Vergleich zum restlichen Kollektiv (n=208)



4.2.13 Gesamtüberleben nach Progression

Es wurde die Auswirkung einer Progression der Erkrankung auf das weitere Überleben der Patienten untersucht. Dabei wurde zwischen dem Auftreten eines Lokalrezidives und einer systemischen Streuung in Form von Metastasen unterschieden. Die 5-Jahres-Überlebensrate der Progredientengruppe mit Lokalrezidiv (n=13) zu der der anderen Patienten unterschied sich nicht signifikant ($p=0.24$). Sie betrug 54 % versus 63 % (Abb. 25). Im Gegensatz dazu war das Auftreten von Metastasen (n=24) mit einer signifikanten ($p<0.05$) Erniedrigung der Überlebensrate im Vergleich zum Rest des Kollektives verbunden. Die 5-JÜR betrug 30 % in der Progredientengruppe und 67 % bei den Übrigen (Abb. 26).

Abb. 25: Gesamtüberleben der Patienten mit einem Lokalrezidiv im Vergleich zum restlichen Kollektiv (n=208)

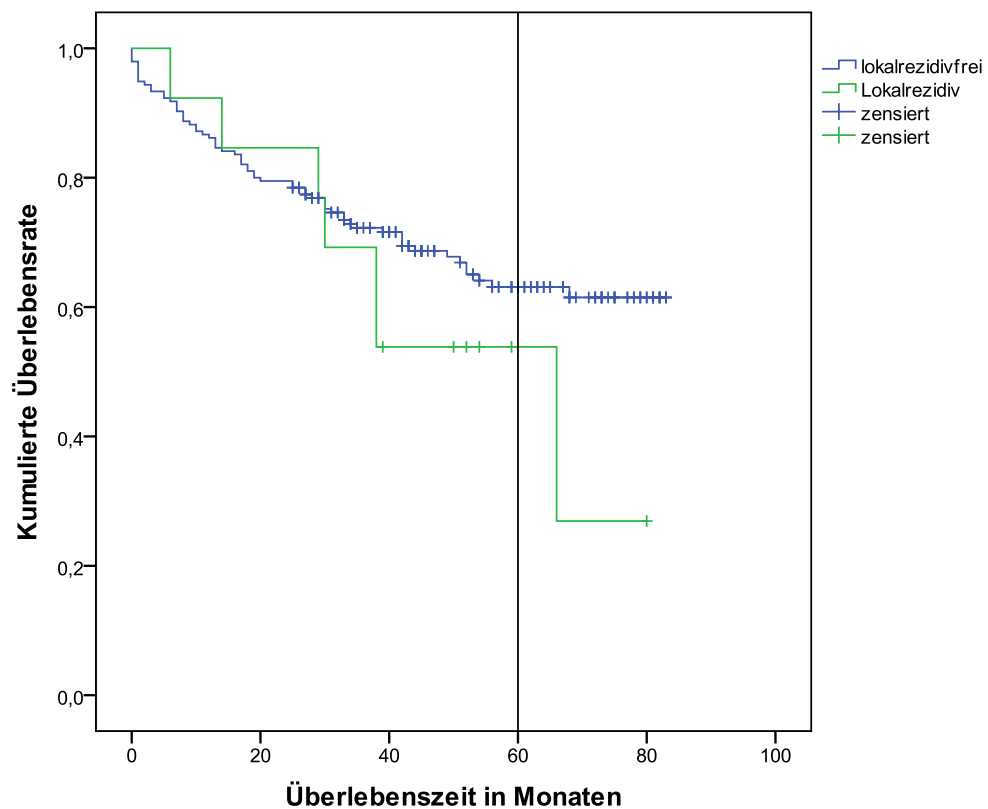
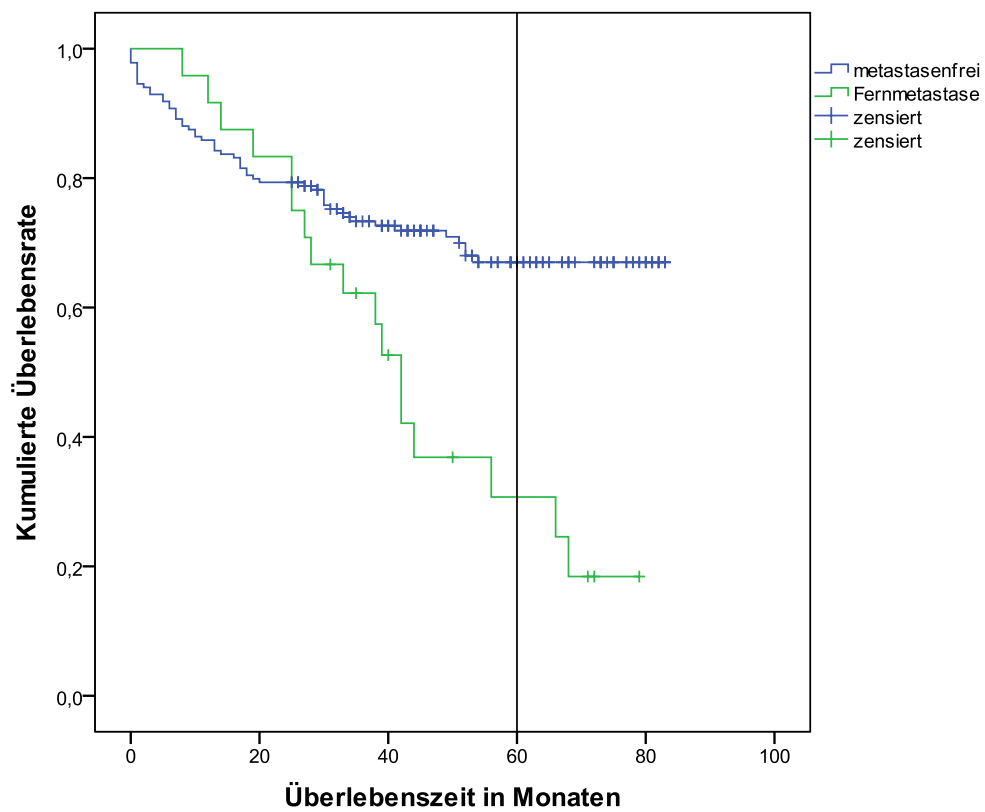


Abb. 26: Gesamtüberleben der Patienten mit Metastasen im Vergleich zum restlichen Kollektiv (n=208)



4.2.14 Cox-Regression signifikanter Variablen

Mit den in den Einzelanalysen bestimmten signifikanten Variablen der Überlebensraten wurde eine Cox-Regression durchgeführt. So wurde der Einfluss des Patientenalters, des Tumorstadiums, der Metastasierung, eines Diabetes sowie einer Lymphangiosis carcinomatosa und einer Hämangiosis carcinomatosa auf die Überlebenszeit untersucht. 183 Patienten gingen in die Cox-Regression ein, bei 25 Patienten waren nicht alle Variablen dokumentiert. Die sich in der Cox-Regression als signifikant ($p < 0.05$) erwiesenen Variablen sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Bei einem Alter ab 70 Jahren war das Risiko für eine kürzere Überlebenszeit im Vergleich zu jüngeren Patienten zweifach erhöht, ein Tumorstadium IV hatte im Vergleich zu Tumorstadium I ein fast 17-fach erhöhtes Risiko und das Vorliegen einer Metastase im Vergleich zur Metastasenfreiheit hatte ein mehr als zweifach erhöhtes Risiko.

Tabelle 19: Ergebnisse für das Cox-Modell der Überlebenszeit (n=183)

Variable	Hazard Ratio	95 % Konfidenzintervall	p-Wert
Alter (70 Jahre und älter versus Jüngere)	2.02	1.197–3.413	0.008
Stadium IV (ja versus Stadium I)	16.58	2.155–127.553	0.007
Metastasierung (ja versus nein)	2.33	1.238–4.384	0.009

4.3 Progressionsfreies Überleben

Bis zum 31.12.2008 manifestierte sich bei 33 von 208 Patienten (16 %) eine Progression der Erkrankung. 9 Patienten entwickelten im Laufe der Zeit ein Lokalrezidiv, bei 20 Patienten traten Fernmetastasen auf und bei 4 Patienten konnten ein Lokalrezidiv sowie Fernmetastasen festgestellt werden. Die Verteilung der Lokalisation aufgetretener Fernmetastasen ist in Tabelle 20 ersichtlich. Am häufigsten traten Metastasen in der Lunge und der Leber auf. Die bei Patienten in UICC-Stadium IV aufgetretenen Fernmetastasen wurden nicht berücksichtigt, da nicht immer sicher beurteilt werden konnte, ob ein kurativer oder palliativer Therapieansatz bestand.

Tabelle 20: Verteilung neu aufgetretener Fernmetastasen (n=24)

	N	Prozent
ZNS	1	4,2
Leber	9	37,5
Lunge	10	41,5
Knochen	1	4,2
Peritoneum	2	8,4
Lunge und Leber	1	4,2

4.3.1 Beobachtung und Einflussfaktoren von Lokalrezidiven

Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 13 von 208 Patienten ein Lokalrezidiv. Die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren des gesamten Kollektivs betrug 93 %. In höheren Tumorstadien traten Lokalrezidive signifikant vermehrt auf ($p < 0.05$). Die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren lag im UICC-Stadium 0 und I bei 100 %, im UICC-Stadium II bei 92 %, im UICC-Stadium III bei 91 % und verringerte sich im UICC-Stadium IV auf 71 % (Abb. 27; Die Kurve für UICC-Stadium 0 wurde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.)

Auch die Höhe der prätherapeutischen Tumormarkerkonzentration ging mit einer signifikant erhöhten Rate an Lokalrezidiven einher ($p < 0.05$). Patienten mit einer CEA-Serumkonzentration im Normbereich hatten eine lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren von 97 %, bei einer Konzentration zwischen 3,5–10 µg/l von 93 % und bei einer Konzentration von mehr als 10 µg/l von 87 % (Abb. 28).

Die Behandlung mit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie zeigte in der Kaplan-Meier-Darstellung keinen signifikanten Unterschied zum restlichen Kollektiv ($p = 0.09$). Die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren betrug in der Gruppe mit neoadjuvanter Radiochemotherapie 98 % versus 91 % (Abb. 29).

Die Auswertung der lokalrezidivfreien Rate nach 5 Jahren in Abhängigkeit des Tumorabstandes zum aboralen Resektionsrand ergab für einen Abstand kleiner als 2 cm 93 % und für einen Abstand größer oder gleich 2 cm 97 % (Abb. 30). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0.45$).

Bei einer Hämangiosis carcinomatosa betrug die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren 87 % (versus 93 %, nicht signifikanter Unterschied, $p=0.39$) (Abb. 31). Patienten mit einer Lymphangiosis carcinomatosa hatten eine signifikant geringere lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren im Vergleich zum restlichen Kollektiv (81 % versus 94 %, $p<0.05$) (Abb. 32).

Abb. 27: Lokalrezidivfreies Überleben nach UICC-Stadium (n=176)

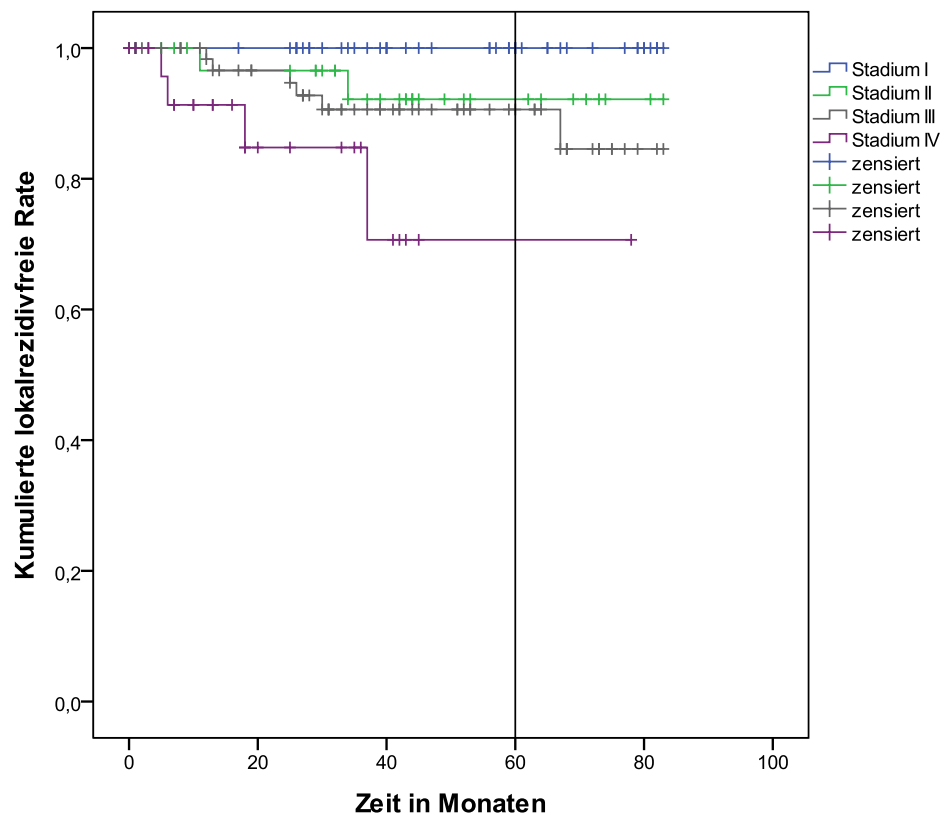


Abb. 28: Lokalrezidivfreies Überleben nach CEA-Serumkonzentration (n=89)

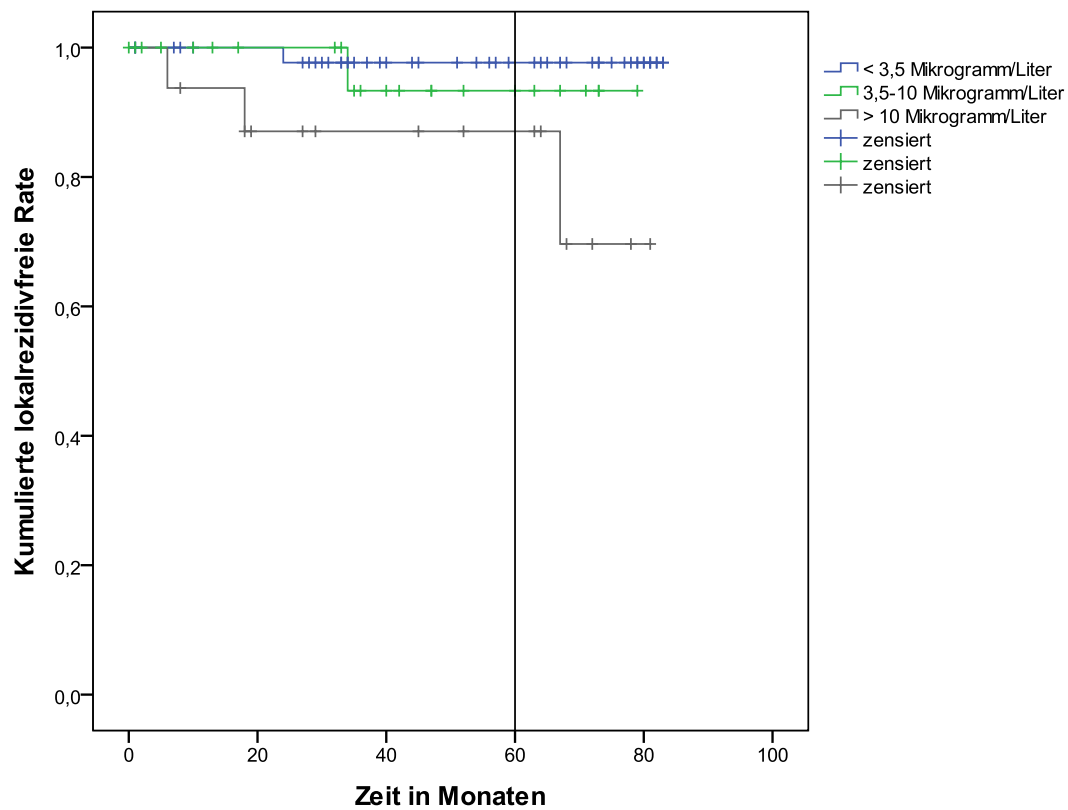


Abb. 29: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (n=208)

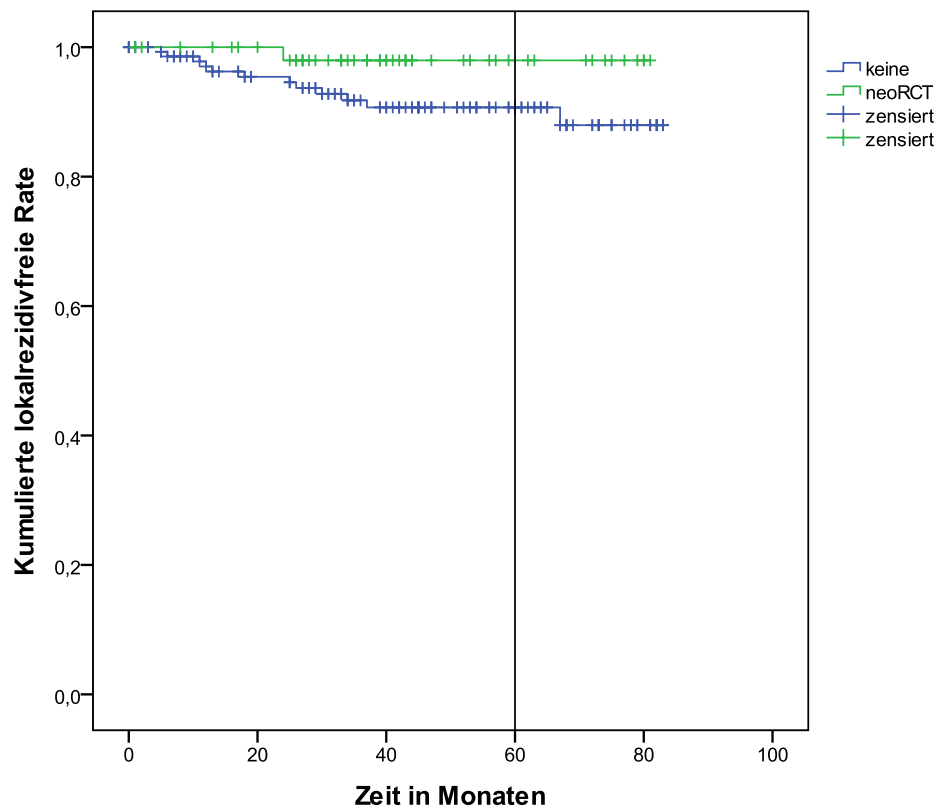


Abb. 30: Lokalrezidivfreies Überleben nach Tumorabstand zum aboralen Resektionsrand (n=118)

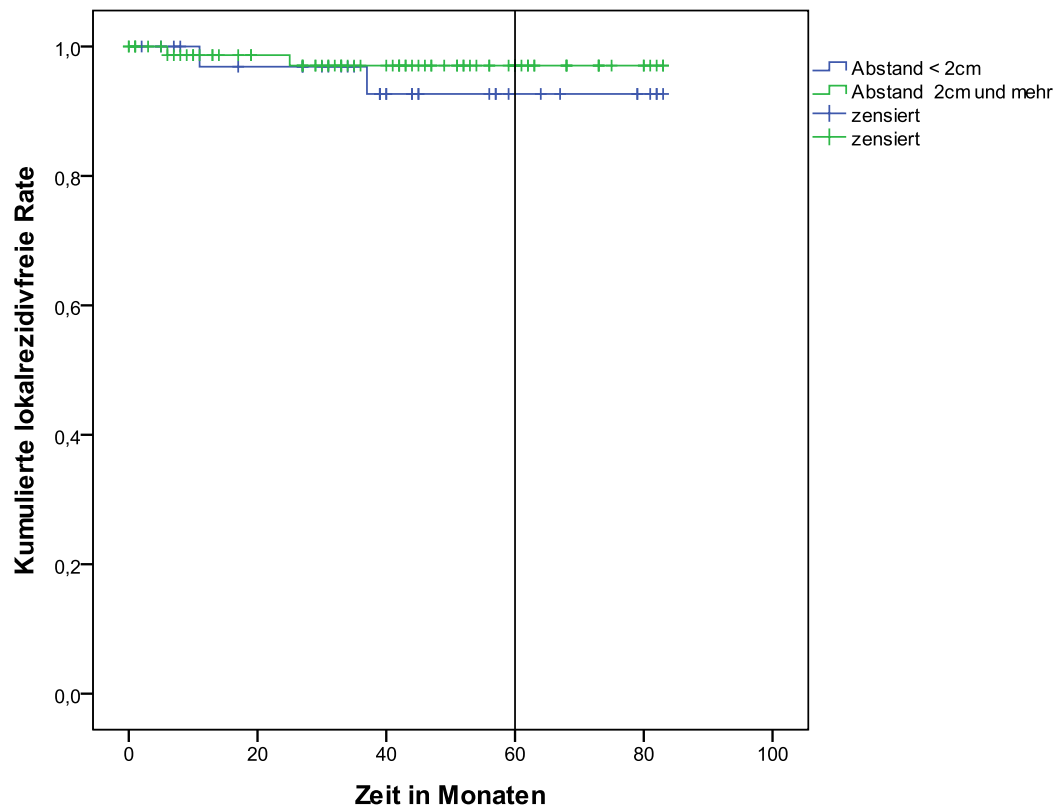


Abb. 31: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Hämangiosis carcinomatosa (n=183)

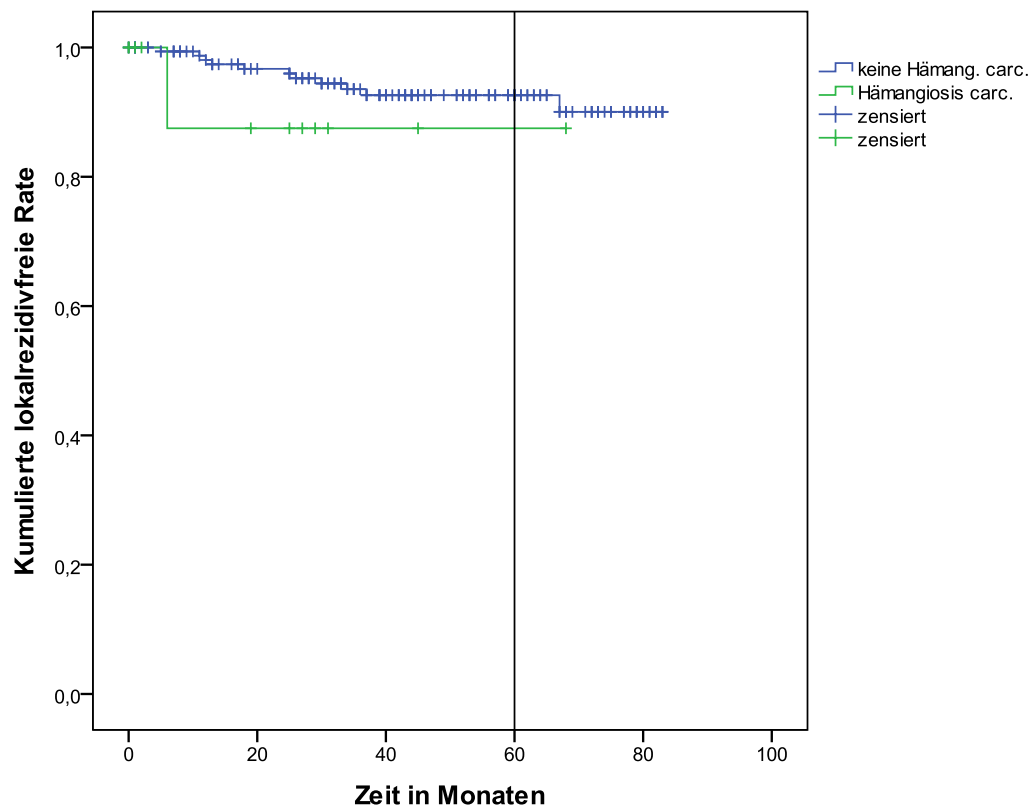
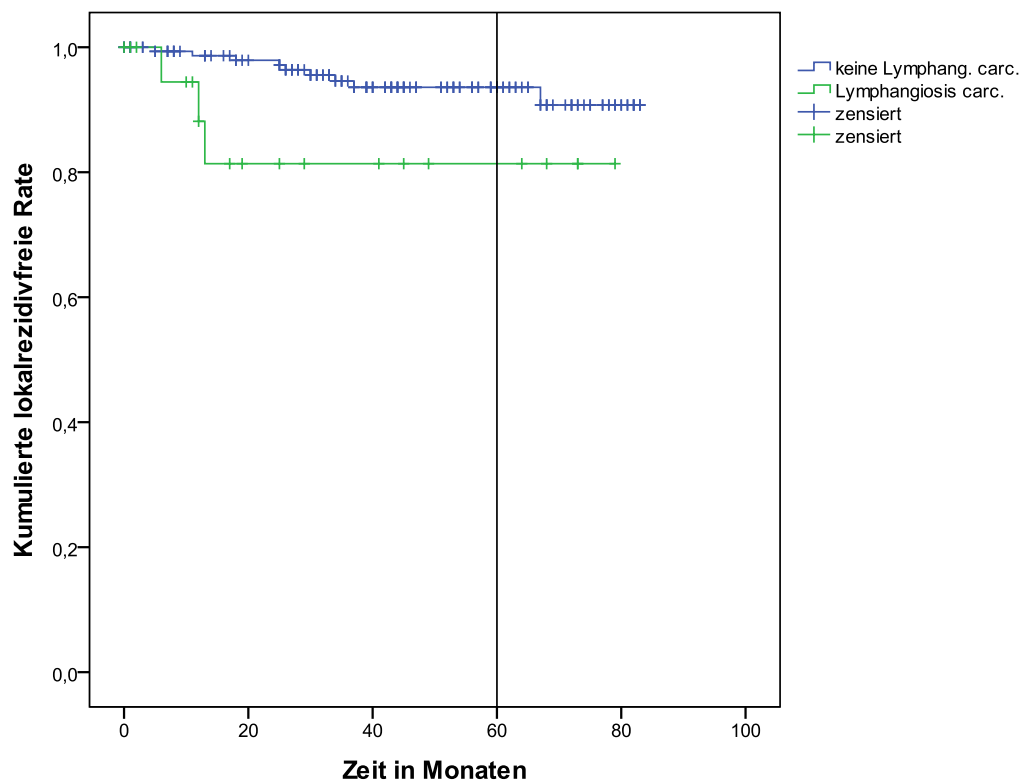


Abb. 32: Lokalrezidivfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa (n=183)



4.3.2 Beobachtung und Einflussfaktoren von Fernmetastasen

Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 24 von 208 Patienten Fernmetastasen. Die metastasenfreie Rate nach 5 Jahren des gesamten Kollektivs betrug 83 %. Wie bei den Lokalrezidiven gab es einen signifikanten Unterschied zwischen den UICC-Stadien ($p < 0.05$). Die metastasenfreie Rate nach 5 Jahren lag im Stadium 0 bei 100 %, im Stadium I bei mindestens 95 %, im Stadium II bei 89 % und bei Stadium III bei 67 % (Abb. 33). Patienten mit einer CEA-Serumkonzentration im Referenzbereich hatten eine metastasenfreie Rate nach 5 Jahren von 85 %, Patienten mit einer CEA-Serumkonzentration zwischen 3,5 bis 10 $\mu\text{g/l}$ eine Rate von 75 % und bei einer Konzentration von mehr als 10 $\mu\text{g/l}$ von 85 % (Abb. 34). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0.36$).

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie führte zu einer metastasenfreien Rate nach 5 Jahren von 87 % im Vergleich zu 82 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0.85$) (Abb. 35). Bei einer Hämangiosis carcinomatosa betrug die metastasenfreie Rate nach 5 Jahren 50 % im Vergleich zum restlichen Kollektiv mit einer Rate von 83 %. Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0.59$) (Abb. 36). Patienten mit einer Lymphangiosis carcinomatosa hatten eine

metastasenfreie Rate nach 5 Jahren von 64 % (versus 85 %, nicht signifikant, $p=0.06$) (Abb. 37).

Abb. 33: Metastasenfreies Überleben nach UICC-Stadium (n=149)

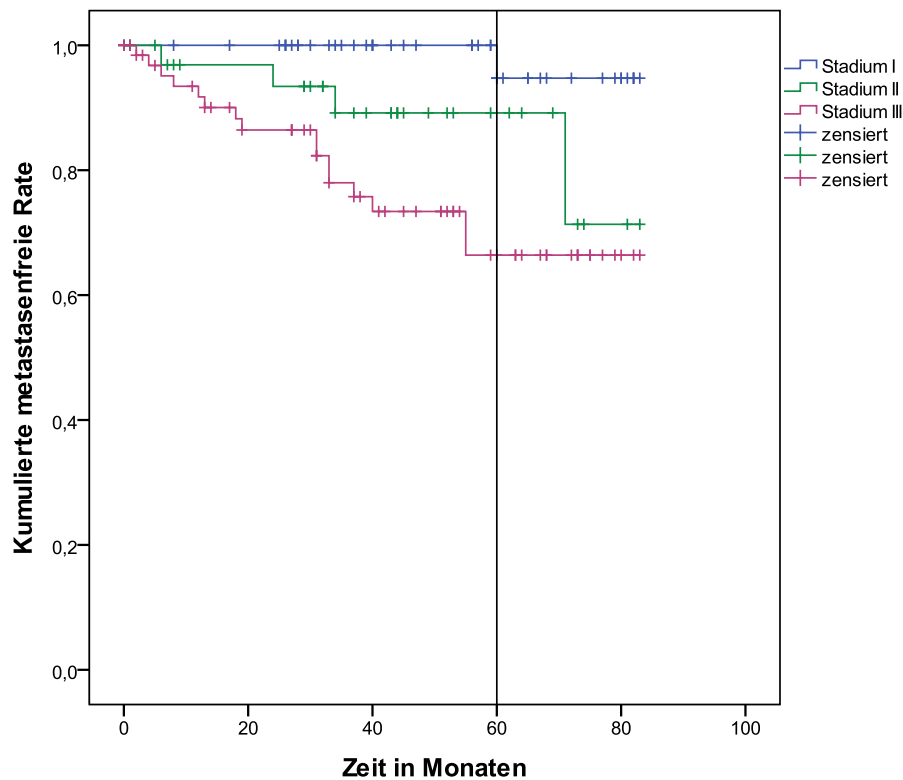


Abb. 34: Metastasenfreies Überleben nach CEA-Serumkonzentration (n=89)

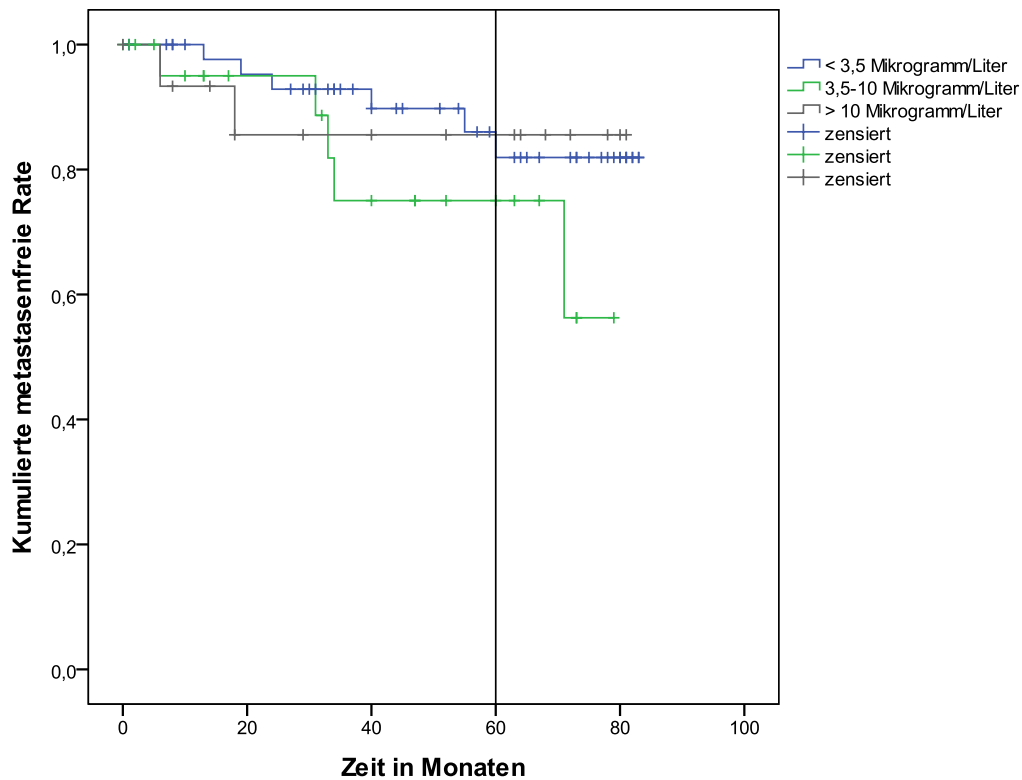


Abb. 35: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit einer neoadjuvanten Radiochemotherapie (n=208)

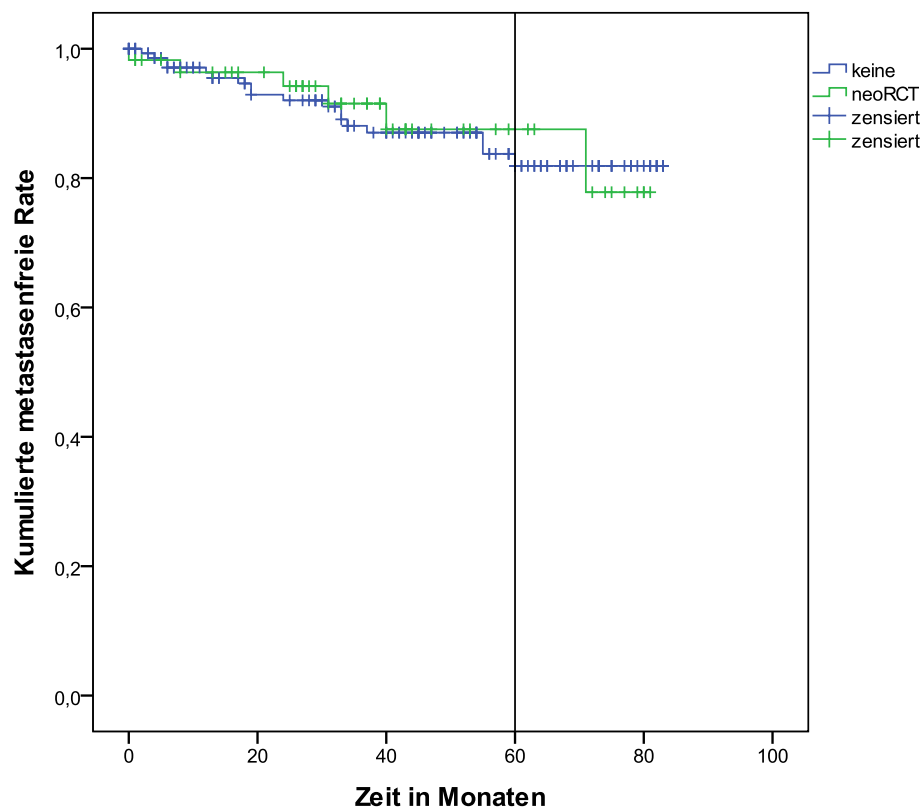


Abb. 36: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit einer Hämangiosis carcinomatosa (n=183)

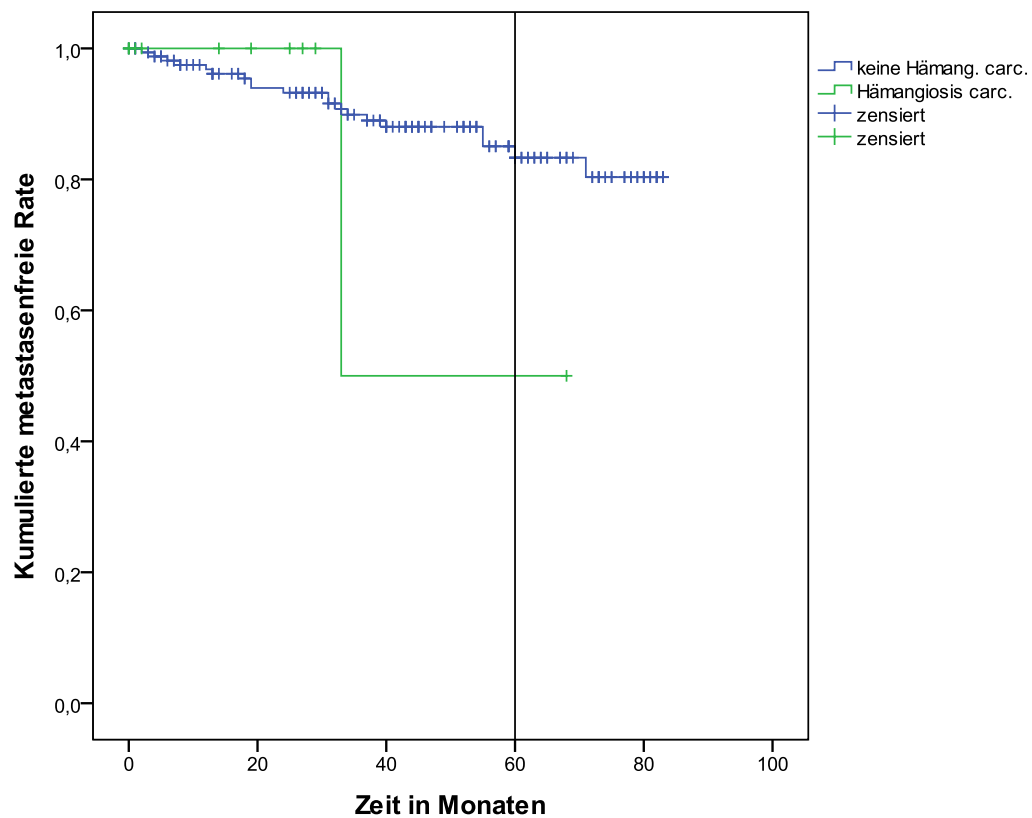
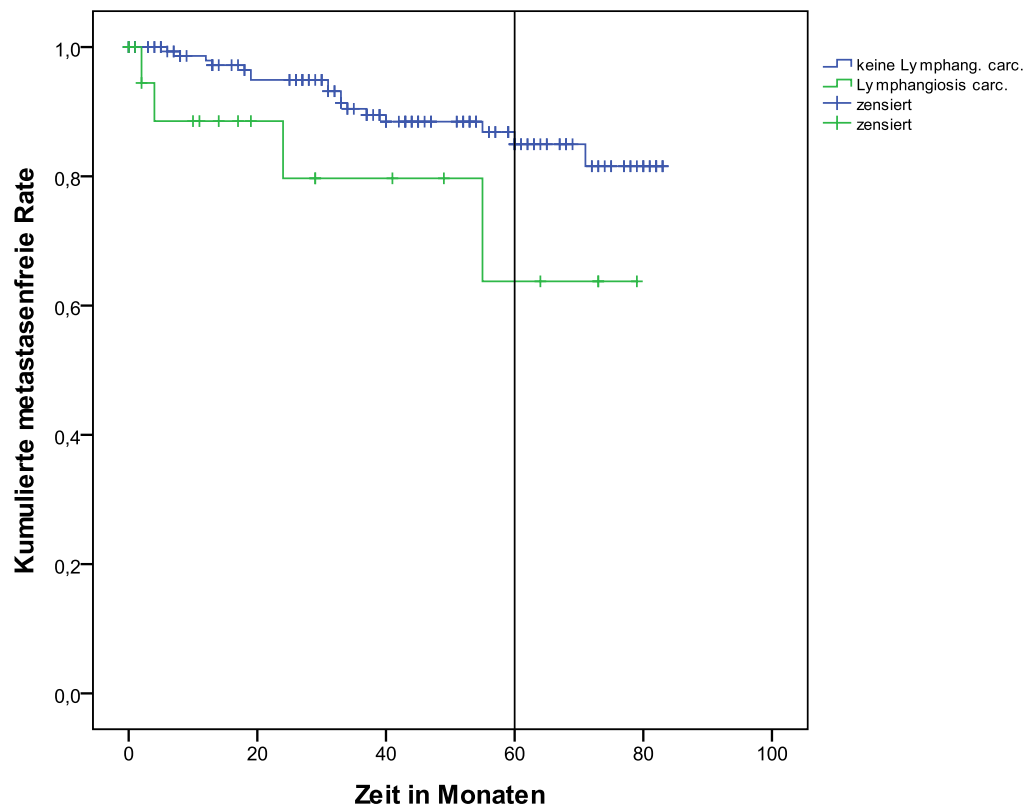


Abb. 37: Metastasenfreies Überleben in Abhängigkeit einer Lymphangiosis carcinomatosa (n=183)



5 Diskussion

Das aus 208 Patienten mit Rektumkarzinom bestehende Kollektiv der vorliegenden Arbeit wurde nach der Methode der totalen mesorektalen Exzision (TME) am Universitätsklinikum des Saarlandes zwischen den Jahren 2002 und 2006 operiert.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung deckt sich mit den Angaben internationaler Kollektive (Tab. 21). In den letzten Jahrzehnten ließ sich keine wesentliche Veränderung nachweisen. Das Rektumkarzinom manifestiert sich durchschnittlich im 7. Lebensjahrzehnt. Ein hohes Erkrankungsalter verbunden mit der demographischen Entwicklung unserer Gesellschaft lassen in Zukunft steigende Inzidenzzahlen erwarten. Die damit einhergehenden sozioökonomischen Auswirkungen sind nicht zu unterschätzen und lassen sich nur durch effektive Prävention und Krebsvorsorge mildern. Die für das Jahr 2006 vom Robert-Koch-Institut veröffentlichten Zahlen legen nur eine geringe Geschlechterpräferenz für kolorektale Karzinome nahe, die meisten Patientenkollektive in der Literatur weisen jedoch bezüglich des Rektumkarzinoms eine Präferenz des männlichen Geschlechts auf. Alter und männliches Geschlecht können somit als Risikofaktoren betrachtet werden.

Tabelle 21: Übersicht von Alters- und Geschlechtsverteilung verschiedener Kollektive [1, 4, 11, 12, 19, 46, 58, 90]

Erstautor	Mittelwert	Spannweite	Männer (%)	Frauen (%)
Eigenes Kollektiv	65,3 Jahre	30–89 Jahre	64,9	35,1
Lee (2005)	62 Jahre	25–94 Jahre	56	44
Sauer (2004)	62 Jahre	30–76 Jahre	68,6	31,4
Bülow (2003)	68 Jahre	18–93 Jahre	61,6	38,4
Delaney (2002)	65 Jahre	24–97 Jahre	70,7	29,3
Bolognese (2001)	62 Jahre	nicht angegeben	62,2	37,8
Jatzko (1999)	65 Jahre	nicht angegeben	59,4	40,6
Carlson (1998)	68,8 Jahre	36–91 Jahre	48,7	51,3
Arbman (1996)	70,5 Jahre	36–93 Jahre	59,2	40,8

Im eigenen Kollektiv wurden bei 75 % der Patienten Begleiterkrankungen dokumentiert. Lippert und Gastinger [64] berichten über eine ähnlich hohe Rate an Komorbidität (72 %). Kardiovaskuläre und pulmonale Komorbidität sowie Diabetes Mellitus stehen im

Vordergrund. Eine plausible Erklärung für die hohe Rate an Begleiterkrankungen ist eine altersbedingte Multimorbidität.

Bezüglich des Body-Mass-Index fiel auf, dass die absolute Mehrheit der Patienten übergewichtig war. Daher könnte man einen erhöhten BMI als weiteren Risikofaktor werten. Insgesamt kann man bei einigen Patienten sicherlich von einem ursprünglich noch höheren BMI ausgehen, da karzinombedingt mit einem Gewichtsverlust bis hin zur Tumorkachexie zu rechnen ist. Auf der anderen Seite muss der Ernährungszustand der Gesamtbevölkerung und insbesondere die regionale Ausprägung berücksichtigt werden. Die Nationale Verzehrstudie des Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel aus dem Jahr 2008 berichtet über einen als übergewichtig bzw. adipös klassifizierten BMI ($> 25 \text{ kg/m}^2$) bei 66 % der Männer und 51 % der Frauen. Laut Gesundheitsberichterstattung der saarländischen Landesregierung von 2009 haben in der Altersgruppe der über 40-Jährigen in der saarländischen Bevölkerung sogar rund 75 % der Männer und 57 % der Frauen einen BMI $> 25 \text{ kg/m}^2$. Der durchschnittliche BMI im Saarland für Männer ist $26,3 \text{ kg/m}^2$ und für Frauen 25 kg/m^2 .

In der Literatur wird ein Zusammenhang zwischen Körpergewicht und kolorektalen Karzinomen berichtet. Ein erhöhter BMI gilt dabei als unabhängiger Risikofaktor. Andere Indizes zur Ermittlung des Übergewichtes bzw. des abdominalen Fettanteils (zum Beispiel die Hip-Waist-Ratio, welche im eigenen Kollektiv allerdings nicht erfasst wurde) besitzen jedoch eine höhere Sensitivität. [18, 75] Regelmäßiger körperlicher Bewegung wird dagegen ein protektiver Effekt zugesprochen. [27, 42]

In diesem Zusammenhang wurde in den letzten 20 Jahren vermehrt die Assoziation zwischen Diabetes mellitus und Rektumkarzinom untersucht, da BMI und Diabetes mellitus ebenfalls korrelieren. Das relative Risiko ein Karzinom zu entwickeln, ist für Diabetiker im Vergleich zu Personen ohne Diabetes mellitus um bis zu 30 % erhöht. [54, 110] Zusätzlich wurde insbesondere in den Vereinigten Staaten von Amerika in den letzten 60 Jahren der zeitgleiche Anstieg der Inzidenzen von kolorektalen Karzinomen und Diabetes mellitus beobachtet. Anfänglich konnte man keine Assoziation zwischen den beiden Erkrankungen feststellen, mit verbessertem Studiendesign jedoch gelang es Will et al. 1998 eine

signifikante Risikoerhöhung nachzuweisen. [107] Das Karzinomrisiko scheint zudem mit fortgeschrittener Zeitdauer eines Diabetes erheblich zu steigen. [56, 67]

Als ursächlich wird hierbei die sogenannte Hyperinsulinämiehypothese angeführt. Patienten unter Insulin- bzw. Sulfonylharnstofftherapie hatten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant höheres Karzinomrisiko. [8, 109] Insulin und Insulin-like growth factor (IGF) wirken nicht nur auf den Stoffwechsel, sondern spielen eine wichtige Rolle in der Zellproliferation und Zelldifferenzierung. Hohe Insulinspiegel bewirken eine Abnahme der Lebersyntheseleistung für IGF-Bindungsproteine; die daraus resultierende Konzentrationserniedrigung im Blut führt zu einer erhöhten Fraktion an freien und damit biologisch aktiven IGF. [57, 83] Auch bei Diabetikern folgt die Karzinomentstehung der Adenom-Karzinom-Sequenz, jedoch ist auf Grund gesteigerter Proliferationsraten die Wahrscheinlichkeit einer Mutation erhöht. Zudem konnte gezeigt werden, dass kolorektale Karzinomzellen eine höhere Dichte an Insulin- bzw. IGF-sensiblen Rezeptoren exprimieren und mit gesteigerter Affinität ihre Liganden binden. [25, 28]

Zum Karzinomrisiko bei Diabetes mellitus kann die vorliegende Arbeit auf Grund fehlender Möglichkeit zur Risikoanalyse keine Aussagen treffen. Jedoch wurde zum Thema Komorbidität der Einfluss eines Diabetes mellitus auf das Überleben untersucht. In der Einzelanalyse ergab sich hierbei ein signifikanter Unterschied, der sich in der Cox-Regression allerdings nicht bestätigte. (siehe 4.2.12) Die 5-JÜR betrug bei Diabetikern 37 % im Vergleich zu 66 % bei Nicht-Diabetikern.

Chapman et al. berichten, dass der Anteil an Patienten mit erhöhtem CEA mit fortgeschrittenem Tumorstadium und schlecht differenzierten Karzinomen deutlich ansteigt. Die 5-JÜR bei Patienten mit einer CEA-Serumkonzentration $> 10 \mu\text{g/l}$ gaben die Autoren mit 39 % versus 57 % bei normalwertiger CEA-Serumkonzentration (obere Grenznorm $10 \mu\text{g/l}$) an. [13] Im eigenen Kollektiv lag bei 45 % der Patienten die CEA-Serumkonzentration über dem definierten Referenzbereich von $< 3,5 \mu\text{g/l}$. Signifikant häufiger konnten bei diesen Patienten Karzinome in den UICC-Stadien III und IV festgestellt werden. Die 5-JÜR der Patienten mit einer CEA-Serumkonzentration $> 10 \mu\text{g/l}$ betrug 60 % (versus 68 % bei Patienten mit normwertiger CEA-Serumkonzentration). Die 5-JÜR sind damit insgesamt

höher als bei Chapman, die Ergebnisse lassen sich aber in ihrer allgemeinen Tendenz bestätigen. Zudem bestand ein signifikanter Unterschied in der Lokalrezidivrate nach 5 Jahren in Abhängigkeit von der CEA-Serumkonzentration. Patienten mit einer prätherapeutischen Tumormarkerserumkonzentration im Normbereich hatten eine um 10 % niedrigere Rate als Patienten mit Serumkonzentrationen $> 10 \mu\text{g/l}$. Duffy betont 2001 in einem Review den Stellenwert des CEA als Parameter für die Verlaufskontrolle von asymptomatischen Patienten, insbesondere für die Detektion neu aufgetretener Lebermetastasen. Als Screeningmethode im Sinne einer Primärdiagnostik ist die CEA-Serumkonzentration jedoch ungeeignet. [20]

Tabelle 22 vergleicht die UICC-Stadienverteilung verschiedener Autoren. In der eigenen Erhebung wurden am häufigsten Karzinome im UICC-Stadium III therapiert, dies berichtet auch die Mehrzahl der übrigen Autoren. Lee und Staib berichten von einem Häufigkeitsgipfel in den weniger fortgeschrittenen UICC-Stadien. Im Vergleich dazu zeigt das eigene Kollektiv den geringsten Anteil an UICC-Stadium II. Der Anteil von bereits metastasierten Karzinomen schwankt in der Literatur zwischen 7 und 18,6 %. Insgesamt kann man eine zur Literatur vergleichbare Verteilung der Tumorstadien feststellen. Das Tumorstadium beeinflusst erwartungsgemäß in allen Studien signifikant die Überlebenszeit. Fortgeschrittene Tumore, insbesondere solche mit Metastasierung, gehen mit einer erheblich verminderten 5-JÜR einher (Tab. 23).

Tabelle 22: Übersicht der Verteilung von UICC-Stadien [46, 58, 70, 90, 97, 103]

Erstautor	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Eigenes Kollektiv	22,6 %	17,3 %	31,7 %	13 %
Tumorzentrum München	26 %	26,4 %	28,9 %	18,6 %
Lee (2005)	38 %	24 %	30 %	keine Angabe
Sauer (2004)	22 %	29 %	32 %	7 %
Marusch (2003)	29 %	25 %	33 %	13 %
Staib (2002)	23,6 %	24,5 %	19,6 %	17,8 %
Jatzko (1999)	25 %	25 %	32 %	18 %

Tabelle 23: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit der UICC-Stadien [37, 46, 50, 53, 84, 89, 93, 97]

Erstautor	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Eigenes Kollektiv	89 %	60 %	49 %	27 %
Engel (2010)	83 %	68 %	52 %	9 %
Staib (2002)	91 %	73 %	38 %	0 %
Preiss (2000)	88 %	79 %	29 %	4 %
Jatzko (1999)	93 %	73 %	50 %	19 %
Safi (1996)	94 %	73 %	40 %	4 %
Roncucci (1996)	72 %	56 %	35 %	0 %
Hermanek (1995)	74 %	62 %	40 %	9 %
Keller (1993)	82 %	74 %	48 %	5 %

Die 5-JÜR des Gesamtkollektivs lag am Universitätsklinikum Homburg/Saar bei 62 %. Grundsätzlich sind die Überlebensraten zur Literatur konform. Auffällig ist jedoch, dass im eigenen Kollektiv die 5-JÜR im Stadium IV deutlich höher als in anderen Publikationen ist. Eine denkbare Erklärung wäre die Verzerrung der Ergebnisse durch eine kleine Gruppengröße, möglicherweise günstigere klinische Verläufe oder eventuell eine abweichende Altersverteilung mit jüngeren Patienten in diesem Tumorstadium.

Das Tumorstadium beeinflusst nicht nur das Überleben, sondern auch die Rezidivrate. Erwartungsgemäß geht ein fortgeschrittenes Tumorstadium mit einer signifikant höheren Rate an Lokalrezidiven und Fernmetastasen einher. Im eigenen Kollektiv entwickelte kein Patient im UICC-Stadium 0 oder I ein Lokalrezidiv. Die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren war für die UICC-Stadien II und III mit 92 % und 91 % sehr ähnlich, im Stadium IV mit 71 % deutlich vermindert. Die metastasenfreie Rate nach 5 Jahren lag im UICC-Stadium III mit 67 % ebenfalls signifikant niedriger als in den übrigen Tumorstadien (Stadium 0 100 %, Stadium I mindestens 95 %, Stadium II 89 %). Diese Ergebnisse decken sich mit Angaben aus der Literatur. Zwar berichten insbesondere Heald und Mac Farlane in mehreren Veröffentlichungen von sehr geringen Lokalrezidivraten nach 5 Jahren (zwischen 3–6 %), diese Ergebnisse muss man aber im weiteren Literaturvergleich als Ausnahme ansehen. [34, 36, 73] Die überwiegende Mehrzahl der Autoren berichtet von einer höheren Lokalrezidivrate im Langzeitverlauf. Einige Autoren unterscheiden nicht explizit zwischen den Tumorstadien, die nachfolgenden Raten sind aber zumeist auf ein Patientenkollektiv im UICC-

Tumorstadium II und III bezogen. Sauer konnte eine Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von 6 % bzw. 13 % feststellen. [90] Arbman berichtet von einer Lokalrezidivrate nach 4 Jahren von etwa 8 %, Dahlberg sowie Bolognese von einer Lokalrezidivrate nach 5 Jahren von etwa 12 %, Bülow von einer Lokalrezidivrate nach 3 Jahren von 11 %. [1, 4, 11, 17] Abschließend lässt sich feststellen, dass im eigenen Kollektiv das Auftreten eines Lokalrezidivs nicht signifikant das Überleben beeinflusste (5-JÜR von 54 % versus 63 %). Beim Auftreten von Metastasen sank jedoch die 5-JÜR signifikant von 67 % auf 30 %.

Der regionäre Lymphknotenstatus ist ein relevanter Prognosefaktor. [15, 16, 45] Ein positiver Lymphknotenbefall definiert den Unterschied zwischen UICC-Tumorstadium II und III. Die Auswirkung des Tumorstadiums auf das Langzeitergebnis wurde im vorherigen Absatz bereits eingehend erörtert. Um eine exakte Klassifizierung vornehmen zu können, muss eine ausreichend große Anzahl an Lymphknoten untersucht werden. Wenn keine neoadjuvante RCT erfolgte, sollte laut Qualitätskriterien in 95 % der Fälle eine Mindestanzahl von 12 Lymphknoten untersucht werden. [94] Somit hat der Pathologe eine entscheidende Bedeutung für die korrekte Stadieneinteilung und beeinflusst das weitere therapeutische Vorgehen. Die Dokumentation über die Anzahl untersuchter Lymphknoten war im eigenen Kollektiv unvollständig und wurde für 167 von 208 Patienten angegeben. In 70 % dieser Fälle wurden mehr als 12 Lymphknoten untersucht. Ob die Qualitätskriterien insgesamt erfüllt wurden, lässt sich auf Grund der unvollständigen Dokumentation nicht sagen.

56 % der Patienten wurden als N0 klassifiziert, jeweils 22 % als N1 und N2. Gunderson et al. geben eine 5-JÜR bei N0 mit 73 %, bei N1 mit 65 % und bei N2 mit 52 % an. [29]

Die Lymphgefäß- und Veneninvasion im Sinne einer Lymphangiosis bzw. Hämangiosis carcinomatosa sind ebenfalls prognosewirksam. [15, 16] Eine eindeutige Identifizierung der entsprechenden Strukturen im histopathologischen Präparat kann, z. B. auf Grund herstellungsbedingter Artefakte oder Fibrosierung, recht schwierig sein. In der Literatur sprechen manche Autoren allgemein von einer nicht näher differenzierten Gefäßinvasion, andere wiederum analysieren die Lokalisation der Gefäße (z. B. extramurale Veneninvasion) hinsichtlich der Prognose. Ein Literaturvergleich wird dadurch erschwert. Ein bedeutender Einfluss auf die Langzeitergebnisse wird jedoch durch eine Vielzahl an Autoren belegt. Je

größer der Primärtumor ist, desto häufiger werden Gefäßinvasionen nachgewiesen. Die Gefäßinvasionen korrelieren dabei mit einem positiven Lymphknotenbefall und Rezidiven. [99]

Minsky et al. berichten bei einer Lymphangiosis carcinomatosa durch kolorektale Karzinome von einem signifikant erhöhten Anteil an positiven Lymphknotenbefunden (59 % versus 25 %) und einer signifikant erhöhten Anzahl befallener Lymphknoten (4,8 versus 2,2). Für das Rektumkarzinom berichten die Autoren bei Lymphgefäßinvasion ebenso von einer verminderten 5-JÜR von 38 % versus 71 %. [74]

Auch eine Hämangiosis carcinomatosa beeinflusst signifikant das Überleben. [14] Knudsen et al. konnten bei 38,9 % ihres Kollektivs eine Veneninvasion nachweisen. Diese ging mit einer dreimal häufigeren hepatischen Metastasierung einher. Die Hazard Ratio bezüglich des Überlebens lag bei 1.59 (1.11–2.28 Konfidenzintervall 95 %), dies entspricht einer theoretischen Senkung der 5-JÜR von 60 % auf 44 %. [51] Bei Talbot et al. lag bei 52 % der Rektumadenokarzinome eine Hämangiosis carcinomatosa vor. Im fortgeschrittenen Tumorstadium erhöhte sich der prozentuale Anteil an nachgewiesener Veneninvasion von 20 % auf 64 %. Bei Veneninvasion konnten in 35 % der Fälle Lebermetastasen nachgewiesen werden (versus 14 %), die 5-JÜR sank von 73 % auf 57 %. [100]

Für das eigene Kollektiv liegen leider nur unvollständig dokumentierte Werte vor. Eine bestätigte Lymphangiosis carcinomatosa lag bei 11,4 % der Patienten und eine Hämangiosis carcinomatosa bei 6,5 % vor. Diese Raten liegen deutlich niedriger als in der oben genannten Literatur beschrieben und sind vermutlich mit der bereits erwähnten unvollständigen Dokumentation zu begründen. Der Einfluss einer Gefäßinvasion auf die 5-JÜR zeigt sich auch im eigenen Kollektiv und ist mit der Literatur konform. Die 5-JÜR von Patienten mit Lymphangiosis carcinomatosa lag bei 35 % im Vergleich zu 65 % ($p < 0.01$), die 5-JÜR von Patienten mit Hämangiosis carcinomatosa lag bei 44 % im Vergleich zu 63 % ($p < 0.05$). Patienten mit Lymphgefäßinvasion bekamen signifikant öfters Lokalrezidive, die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren betrug 81 % versus 94 %. Für eine Veneninvasion ließ sich nur ein minimaler, nicht signifikanter Unterschied in den Lokalrezidivraten ermitteln. Die metastasenfreie Rate nach 5 Jahren lag bei einer Lymphangiosis carcinomatosa bei 64 % (versus 85 %) und bei einer Hämangiosis carcinomatosa bei 50 % (versus 83 %), die

Unterschiede waren statistisch nicht signifikant. Ein direkter Vergleich dieser Raten mit der Literatur war nicht möglich.

Mit den Angaben in der Literatur übereinstimmend, handelte es sich bei dem histologischen Karzinomtyp überwiegend um Adenokarzinome. [102] Ein übermäßiges Vorkommen ansonsten seltener und prognostisch ungünstiger histologischer Typen (z. B. Siegelzellkarzinom) ist im vorliegenden Kollektiv nicht bekannt. Der Zelldifferenzierungsgrad wurde mit ca. 46 % als G 3 und mit ca. 32 % als G 2 klassifiziert. Nur jeweils ein Karzinom wurde als G 1 und G 4 klassifiziert. Zwar beschreiben Roncucci et al. das Grading in Zusammenhang mit dem Tumorstadium als unabhängigen Prognosefaktor, allerdings wird hier auf eine genauere Auswertung und entsprechende Vergleiche verzichtet. [89] Auf Grund von Methoden- und Personalveränderungen im pathologischen Institut der Universitätsklinik Homburg kann nicht von einer einheitlichen Bewertung des Gradings ausgegangen werden; die in mehreren Veröffentlichungen beschriebene ohnehin subjektive Einschätzung des Untersuchers würde die Aussagekraft weiter schmälern. Eine einheitliche Bewertung in Form einer erneuten standardisierten Begutachtung aller Präparate durch einen Pathologen konnte nicht erfolgen.

Die Hypothese, dass die longitudinale Karzinomlokalisierung Einfluss auf die Prognose hat bzw. ein bestimmtes Rektumdrittel überproportional häufig fortgeschrittene Karzinome aufweist, konnte nicht bestätigt werden. Im eigenen Kollektiv war am häufigsten das mittlere Rektumdrittel betroffen (45 %), das obere Rektumdrittel mit 14 % am seltensten. Angaben in der Literatur bezüglich der Häufigkeit eines Rektumdrittelbefalls schwanken für das obere Drittel zwischen 17 und 22 %, für das mittlere Drittel zwischen 15 und 52 % und für das untere Drittel zwischen 26 und 68 %. Die Verteilung der Tumorstadien auf die einzelnen Rektumdrittel war ausgeglichen. [41, 104] Im eigenen Kollektiv hatte die longitudinale Karzinomlokalisierung keinen Einfluss auf das Überleben.

Neben den weiter oben im Text erläuterten Langzeitergebnissen sind auch die Charakteristika der operativen Therapie an der Universitätsklinik Homburg mit denen anderer spezialisierter Zentren vergleichbar. Im eigenen Kollektiv wurden 53 % der Patienten nach dem Verfahren der tiefen anterioren Resektion operiert, 14 % erhielten eine anteriore

Resektion, bei 25 % erfolgte eine abdominoperineale Rektumexstirpation; der Rest wurde nach anderen chirurgischen Verfahren operiert. Für das Universitätsklinikum Tübingen lassen sich ähnliche Daten finden. Dort wurde bei 60 % der Patienten eine Rektumresektion (TAR und AR) und bei 27 % eine Rektumexstirpation durchgeführt. Bezüglich der benötigten durchschnittlichen Operationsdauer liegen beide Kliniken bei etwa 3 Stunden. [41]

Im eigenen Kollektiv ließ sich eine intra- bzw. postoperative Komplikationsrate von 32 % feststellen. Prozentual am häufigsten traten Komplikationen bei Präadipositas auf. Bei 32 Patienten erfolgte eine Reoperation. In der Literatur werden Komplikationsraten von 26 % bis 45 % beschrieben. Wundinfektion und Anastomoseninsuffizienz haben in der Literatur wie im eigenen Kollektiv den größten Anteil an den Komplikationen, im eigenen Kollektiv waren zudem nicht genauer spezifizierte urologische Komplikationen mit 30 % sehr häufig. Dagegen war der Anteil an kardiovaskulären Komplikationen mit 4 % im Vergleich zur Literatur mit etwa 12 % deutlich geringer. [1, 64, 97]

In den letzten Jahren wurde zunehmend der Einfluss des Chirurgen und der jährlichen Krankenhausfallzahl in der kolorektalen Chirurgie diskutiert. Neben McArdle konnte unter anderem die deutsche „Studiengruppe Kolorektales Karzinom“ erhebliche Unterschiede bei Morbidität, Letalität und Lokalrezidivrate in Abhängigkeit der genannten Parameter aufweisen. Insbesondere die absolvierte Anzahl an Operationen eines Chirurgen mit spezieller onkologischer Technik steht bei vielen Autoren im Vordergrund. Hermanek berichtet über eine signifikante Senkung der Lokalrezidivrate bei etwa 7 Operationen pro Jahr. [37, 71, 95] Berücksichtigt werden muss jedoch sicherlich auch die Gesamterfahrung eines Operateurs und nicht nur die absolute Operationsanzahl pro Zeitintervall.

Bei einer jährlichen Krankenhausfallzahl von mindestens 40 Operationen wies Marusch et al. für die Rektumchirurgie eine statistisch signifikante Senkung der intra- und postoperativen Komplikationsrate nach. Zur Vergleichsgruppe mit einer jährlichen Krankenhausfallzahl von unter 20 Operationen verringerte sich die intraoperative Komplikationsrate von 13.6 % auf 8.5 % und die spezifische postoperative Komplikationsrate von 34.5 % auf 29.8 %. Für die postoperative Mortalitätsrate konnten die Autoren keine fallzahlabhängige Veränderung feststellen. [69]

Link et al. untersuchten in einer Übersichtsarbeit den Einfluss der Fallzahl auf das Langzeitüberleben und berichteten für das Rektumkarzinom von einem positiven Effekt bei 3 von 9 Studien. [62]

Neben der Fallzahl rückten einige Autoren die (noch unzureichend definierte) Spezialisierung und das operationstechnische Training in den Vordergrund. So berichteten Martling et al. von einer Reduzierung der Lokalrezidivrate von 15 % auf 6 % und von einer Verbesserung der karzinombedingten Sterblichkeit um 7 % durch gezieltes chirurgisches Training. Die Autoren empfahlen für das Rektumkarzinom eine jährliche Fallzahl von mindestens 12 Operationen pro Chirurg. [68]

Im eigenen Kollektiv konnte keine statistische Signifikanz der Unterschiede in den 5-JÜR in Abhängigkeit der Qualifikation respektive Erfahrung des Operators festgestellt werden. Dennoch unterschieden sich diese beträchtlich. Die 5-JÜR der vom Chefarzt operierten Patienten lag mit 70 % am höchsten. War der Operator Oberarzt lag die 5-JÜR bei 64 %, war er Fach- bzw. Assistenzarzt bei 51 %.

Die Residualtumorklassifikation ist neben dem Tumorstadium einer der wichtigsten Prognosefaktoren. Eine vollständige Tumorsektion (R0) ist anzustreben und muss in der Regel durch den Pathologen bestätigt werden. Für das Rektumkarzinom lassen sich in der Literatur Raten an R0-Resektionen zwischen 77,3–88,7 % finden. [40, 46, 76] Die eigene Auswertung ergab eine Rate an R0-Resektionen von 98 % und liegt damit deutlich über den Literaturangaben.

Neben der mikroskopischen Tumorfreiheit der Resektionsränder spielt ein ausreichend großer Sicherheitsabstand vom Gesunden zum Karzinom eine entscheidende Rolle. Insbesondere der Abstand zum zirkumferentiellen Resektionsrand ist für die lokale Tumorkontrolle, besonders im unteren Rektumdrittel, wichtig. [15, 16] Leider war im eigenen Kollektiv auf Grund fehlender Dokumentation keine Auswertung möglich. Es konnte jedoch der Einfluss des Tumorabstands zum aboralen Resektionsrand untersucht werden. Für einen Abstand < 2 cm betrug die 5-JÜR 72 %, für einen Abstand > 2 cm betrug die 5-JÜR 58 %. Die lokalrezidivfreie Rate nach 5 Jahren bei einem Abstand < 2 cm betrug 93 %, für einen Abstand > 2 cm 97 %. Der Unterschied der Überlebens- und Rezidivrate war jeweils

nicht signifikant. Es verwundert, dass die Überlebensrate trotz eines größeren Tumorabstands zum Resektionsrand niedriger ausfällt. Dennoch bestätigen mehrere Studien, dass das Überleben nicht direkt mit dem distalen Tumorabstand korreliert. Jatzko et al. wählten ebenfalls 2 cm Abstand als cut-off. Die Tendenz der Ergebnisse gleicht der des eigenen Kollektivs; insgesamt waren die Unterschiede zwischen den Gruppen jedoch geringer ausgeprägt. [46] Pollet et al. bildeten für ihre Analyse 3 Gruppen: Gruppe 1 enthielt Daten für einen Abstand < 2 cm, Gruppe 2 für einen Abstand von 2–5 cm und Gruppe 3 für einen Abstand > 5 cm. Die 5-JÜR und die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren betrugen für Gruppe 1 69,1 % und 7,3 %, für Gruppe 2 68,4 % und 6,2 % und für Gruppe 3 69,6 % und 7,8 %. [82]

Vernava et al. wiesen für einen kleineren Abstand mit 8 mm als cut-off signifikante Unterschiede nach. Betrug der Tumorabstand zum Resektionsrand mehr als 8 mm so stieg die 5-JÜR von 49,3 % auf 67,5 die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren sank von 30 % auf 10 %. Die Autoren folgerten, dass in der Regel ein Abstand zum aboralen Resektionsrand von 1 cm ausreichend sei. [105]

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie erhielten 57 Patienten. Der Anteil an Patienten, der einer solchen Therapie zugeführt wurde, stieg nach dem Jahr 2004 um 26 % auf 43 % an. 2004 publizierten Sauer et al. eine vielbeachtete Studie, in der der Benefit einer postoperativen RCT mit dem einer präoperativen RCT untersucht wurde. Die Autoren beschrieben eine nahezu gleiche 5-JÜR für beide Vergleichsgruppen, die Lokalrezidivrate war jedoch nach neoadjuvanter RCT mit 6 % deutlich geringer als in der Kontrolle (13 %). Zudem wurde eine verminderte akute und chronische Toxizität der neoadjuvanten RCT beobachtet. [90] Die Ergebnisse mündeten schließlich in neuen Empfehlungen im Rahmen der S3-Leitlinie. Die Beobachtungen im eigenen Kollektiv lassen darauf schließen, dass die neuen Erkenntnisse zügig in die klinische Praxis umgesetzt wurden. Bezüglich der 5-JÜR konnte auch im eigenen Kollektiv kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, die Raten unterschieden sich lediglich um 2 %. Zwar war auch der Unterschied im Lokalrezidivaufkommen nicht signifikant, jedoch war die Lokalrezidivrate nach 5 Jahren bei Patienten nach neoadjuvanter RCT 8 % niedriger. Für einen Beobachtungszeitraum von 2000 bis 2008 werteten Sauer et al. Daten des Einzugsgebiets des Tumorzentrums Schwerin aus.

Die Autoren konnten zeigen, dass Krankenhäuser der höheren Versorgungsstufen viermal häufiger eine leitlinienkonforme Therapie durchführten. Im Durchschnitt konnte eine Zunahme der Rate an neoadjuvanter RCT von ursprünglich 3 % auf 39 % beobachtet werden. [91] Grundsätzlich sollte bedacht werden, dass die Anzahl von erfolgten neoadjuvanten RCT auf Grund verschiedener Faktoren geringer ausfallen kann, als die Anzahl von Patienten mit einem Tumorstadium, welches laut Leitlinie eine Indikation zur neoadjuvanten RCT rechtfertigen würde. So kann der Patient seine Zustimmung einerseits verweigern, andererseits kann sich die ursprünglich angenommene klinische Klassifikation im Rahmen der histopathologischen Untersuchung der Lymphknoten als falsch herausstellen.

81 Patienten nahmen an einer regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung am Universitätsklinikum Homburg/Saar teil. Laut Leitlinie ist eine solche nur nach R0-Resektion von kolorektalen Karzinomen des UICC-Stadiums II und III indiziert und nur dann, wenn mit therapeutischen Konsequenzen zu rechnen ist. Damit ist die Leitlinienempfehlung offensichtlich umgesetzt. Neben einer Verbesserung der Lebensqualität des Patienten steht das Ziel der rechtzeitigen Entdeckung eines Rezidivs und damit einer potentiell kurativen Reoperation im Vordergrund. Die Effektivität der Nachsorge wird als gering eingeschätzt, da 360 positive Nachsorgetests und 11 Reoperationen im Mittel nötig sind, um einem Patienten ein verbessertes Langzeitüberleben zu ermöglichen. [94]

Abschließend lässt sich festhalten, dass die Langzeitergebnisse dieser Arbeit bezüglich des Überlebens und der Tumorkontrolle mit Ergebnissen internationaler Studien übereinstimmen. Zwar bietet die vorliegende Arbeit keinen direkten Vergleich zwischen der totalen mesorektalen Exzision und der ehemals konventionellen Chirurgie, die Ergebnisse unterstreichen dennoch den Stellenwert der TME in der heutigen Rektumchirurgie.

Die in der Literatur beschriebenen Prognosefaktoren konnten bestätigt werden; ein fortgeschrittenes Tumorstadium und explizit eine Metastasierung vermindern am stärksten die Überlebensrate. Damit senkt die Früherkennung im Rahmen der Krebsvorsorge am effektivsten die Mortalität. Ihr Stellenwert sollte der Allgemeinbevölkerung weiterhin durch entsprechende Aufklärungskampagnen und Informationsmaterialien vermittelt werden, um somit eine möglichst breite Akzeptanz respektive eine hohe Teilnehmerquote zu erreichen.

Generell gilt es, eine Leitlinien-orientierte Therapie und die Umsetzung sowie Weiterentwicklung qualitätssichernder Maßnahmen in der Chirurgie und in der histopathologischen Diagnostik flächendeckend zu gewährleisten.

Einschränkungen in der Aussagekraft der Ergebnisse sind bezüglich des retrospektiven Charakters der vorliegenden Arbeit festzuhalten. Für validere Erkenntnisse, insbesondere spezifischer Untergruppenanalysen, wäre eine umfangreichere prospektive Datenerfassung sicherlich zielführend. Wie bereits im Methodenteil differenzierter dargestellt, war die Dokumentation für einige Variablen unvollständig bzw. wurden einige, für weitere Analysen sicherlich interessante Variablen nicht erfasst.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Arbman G, Nilsson E et al. (1996) Local recurrence following total mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 83: 375–379
- 2 Arderne J (1983) A fourteenth-century description of rectal cancer. Translated from the Middle English by C. P. Swain. World J Surg 7: 304–307
- 3 Bevölkerungsbezogenes Krebsregister Bayern:
Datenbank über www.krebsregister-bayern.de; Zugriff 11.11.2010
- 4 Bolognese A, Cardi M et al. (2000) Total mesorectal excision for surgical treatment of rectal cancer. Journal of surgical oncology 74: 21–23
- 5 Bremer Krebsregister:
Datenbank über www.krebsregister.bremen.de; Zugriff 11.11.2010
- 6 Breen RE, Garnjobst W (1983) Surgical procedures for carcinoma of the rectum. A historical review. Dis Colon Rectum 26: 680–685
- 7 Brenner H, Altenhofen L, Hoffmeister M (2010) Eight years of colonoscopic bowel cancer screening in Germany: initial findings and projections.
Dtsch Arztebl 107 (43): 753–759
- 8 Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P et al. (2006) Increased cancer related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin.
Diabetes Care 29: 254–258
- 9 Böcker W et al. (2008) Tumorerkrankungen. In: Böcker W, Denk H et al. (eds) Pathologie. Elsevier, München, Jena, pp 183–191
- 10 Büchler MW, Heald RJ, Maurer C, Ulrich B (eds) (1998) Rektumkarzinom: Das Konzept der totalen mesorektalen Exzision. Krager, Basel
- 11 Bülow S, Christensen IJ, Harling H et al. (2003) Recurrence and survival after mesorectal excision for rectal cancer. Br J Surg 90 (8): 974–980

- 12 Carlsen E, Schlichting E, Guldvog I, Johnson, Heald RJ (1998) Effect of the introduction of total mesorectal excision for the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 85: 526–529
- 13 Chapman MA et al. (1998) Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer.
Br J Cancer 78 (10): 1346–1349
- 14 Chapuis PH, Dentt OF, Fisher R et al. (1985) A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer.
Br J Surg 72: 698–702
- 15 Compton C (2002) Pathologic prognostic factors in the recurrence of rectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer* 2 (3): 149–160
- 16 Compton C (2003) Colorectal carcinoma: Diagnostic, prognostic and molecular features. *Mod Pathol* 16 (4): 376–388
- 17 Dahlberg M, Glimelius B, Pahlman L (1999) Changing strategy for rectal cancer is associated with improved outcome. *Br J Surg* 86: 379–384
- 18 Dai Z, Xu YC, Niu L (2007) Obesity and colorectal cancer risk: a metaanalysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 13: 4199–4206
- 19 Delaney CP, Lavery IC, Brenner A, Hammel J, Senagore AJ, Noone RB, Fazio VW (2002) Preoperative radiotherapy improves survival for patients undergoing total excision for stage T3 low rectal cancers. *Ann Surg* 236: 203–207
- 20 Duffy MJ. (2001) Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 47 (4): 624–630
- 21 Epidemiologisches Krebsregister Niedersachsen:
Datenbank über www.krebsregister-niedersachsen.de; Zugriff 11.11.2010
- 22 Epidemiologisches Krebsregister NRW:
Datenbank über www.krebsregister.nrw.de; Zugriff 11.11.2010

- 23 Epidemiologisches Krebsregister Saarland:
Datenbank über www.krebsregister.saarland.de; Zugriff 11.11.2010
- 24 Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis.
Cell 61: 759–767
- 25 Freier S, Weiss O, Eran M, Flyvbjerg A et al. (1999) Expression of the insulin-like growth factors and their receptors in adenocarcinoma of the colon. Gut 44: 704–708
- 26 Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID)
Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen in den Bundesländern.
www.gekid.de; Zugriff 11.11.2010
- 27 Giovannucci E , Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC (1995)
Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. Annal of internal medicine 122: 327–334
- 28 Guo YS, Narayan S, Yallampalli C, Singh P (1992) Characterization of insulin-like growth factor 1 receptors in human colon cancer. Gastroenterology 102: 1101–1108
- 29 Gunderson LL, Sargent D et al. (2002) Impact of T and N substage on survival and disease relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis.
Int J Rad Onc 54(2): 386–389
- 30 Hamburgisches Krebsregister:
Datenbank über www.hamburg.de/krebsregister; Zugriff 11.11.2010
- 31 Havenga K et al. (1996) Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum.
J Am Coll Surg 182 (6): 495–502
- 32 Havenga K, Enker WE, Norstein J et al. (1999) Improved survival and local control after total mesorectal excision or D3 lymphadenectomy in the treatment of primary rectal cancer: An international analysis of 1411 patients. Eur J Surg Oncol 25 (4): 368–374

- 33 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD (1982) The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg* 69: 613–616
- 34 Heald RJ, Ryall RDH (1986) Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1 (8496): 1479–1482
- 35 Heald RJ (1988) The “Holy Plane” of rectal surgery. *J R Soc Med* 81: 503–508
- 36 Heald RJ et al. (1998) Rectal cancer. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 133: 894–898
- 37 Hermanek P, Wiebelt H, Staimmer D, Riedl S (1995) Prognostic factors of rectum carcinoma – experience of the German Multicentre Study SGCRC. *Tumori* 81(3): 60 –64
- 38 Hermanek P Sr, Hermanek P Jr, Hohenberger W et al. (2003) The pathological assessment of mesorectal excision: implications for further treatment and quality management. *Int J Colorectal Dis* 18: 335–341
- 39 Hermanek P, Heald RJ (2004) Preoperative radiotherapy for rectal carcinoma? Has the case really been made for short course preoperative radiotherapy if surgical standards for rectal carcinoma are optimal? *Colorectal Dis* 6 (1): 10–14
- 40 Holm T, Rutqvist LE, Johnston H, Cedermark B (1995) Abdominoperineal resection and anterior resection in the treatment of rectal cancer: results in relation to adjuvant preoperative radiotherapy. *Br J Surg* 82: 1213–1216
- 41 Hopf MK (2008) Zu den in Tübingen behandelten Rektumkarzinomen der Jahre 1995–2005. Universitätsbibliothek Tübingen
- 42 Howard RA, Freedman DM, Park Y, Hollenbeck A, Schatzkin A, Leitzmann MF (2008) Physical activity, sedentary behaviour, and the risk of colon and rectal cancer in the NIH–AARP Diet and Health Study. *Cancer Causes Control* 19 (9): 939–353

- 43 Iversen LH, Harling H, Laurberg S, Wille-Jørgensen P, Danish Colorectal Cancer Group (2007) Influence of caseload and surgical speciality on outcome following surgery for colorectal cancer: a review of evidence. *Colorectal Dis* 9: 28–37
- 44 Jackman RJ, Mayo CW (1951) The adenoma–carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet* 93: 327–330.
- 45 Jass JR, Love SB, Northover JMA (1987) A new prognostic classification of rectal cancer. *Lancet* 329 (8545): 1303–1306
- 46 Jatzko GR, Jagoditsch M, Lisborg PH, Denk H, Klimpfinger M, Stettner HM (1999) Long-term results of radical surgery for rectal cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival and local recurrence. *Eur J Surg Oncol* 25: 284 – 291
- 47 Jochum W (2008) Kolorektale Tumoren. In: Böcker W, Denk H, et al. (eds): *Pathologie*. Elsevier, München, Jena, pp 759–765
- 48 Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. (2001) Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345 (9): 638–646
- 49 Kaplan EL, Meier P (1958) Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Ass* 53: 457–481
- 50 Keller HW, Wolters U, Hülser R, Müller JM (1993) Die Entwicklung der kolorektalen Tumorchirurgie in den letzten 20 Jahren. *Zentralbl Chir* 118: 122–126
- 51 Knudsen JB, Nilsson T, Sprechler M et al. (1983) Venous and nerve invasion as prognostic factors in postoperative Survival of Patients with Resectable Cancer of the. *Dis Colon Rectum* 26: 613–617
- 52 Krebsregister Schleswig–Holstein:
Datenbank über www.krebsregister-sh.de; Zugriff 11.11.2010

- 53 Kreis ME, Tympner C, Geinitz H et al. (2010) Rektumkarzinome. In: Bruns C (ed): Manual Gastrointestinale Tumoren. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag, München, pp 186–209
- 54 Larsson SC, Orsini N, Wolk A (2005) Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Nat Cancer Inst* 97: 1679–1687
- 55 Laurent C, Leblanc F, Gineste C, Saric J, Rullier E (2007) Laparoscopic approach in surgical treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 94 (12): 1555–1561
- 56 La Vecchia C, Negri E, Recarli A, Franceschi S (1997) Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 6: 1007–1010
- 57 Lee PD, Conover CA, Powell DR (1993) Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med* 204: 4–29
- 58 Lee SH, de Anda EH, Finne CO, Madoff RD, Garcia-Aguilar J (2005) The effect of circumferential tumour location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 48: 2249–2257
- 59 Leong AF (2003) Selective total mesorectal excision for rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 43 (9): 1237–1240
- 60 Liersch T, Rothe H et al. (2006) Chirurgische und pathologische Qualitätssicherung beim Rektumkarzinom – eine besondere Herausforderung mit Einfluss auf die Therapie? *Viszeralchirurgie* 41 (5): 324–332
- 61 Link KH, Staib L, Kreuser ED, Beger HG (1996) Adjuvant treatment of colon and rectal cancer: Impact of chemotherapy, radiotherapy and immunotherapy on routine postsurgical patient management. *Recent Results Cancer Res* 142: 311–352
- 62 Link KH, Kornmann M, Mann M, Bittner R (2009) Multimodale Therapie von Kolon- und Rektumkarzinomen: Qualitätsparameter. *Viszeralmedizin* 25: 105–117
- 63 Link KH, Kornmann M, Bittner R et al. (2010) Qualitätsanforderungen zur Behandlung des Kolon- und Rektumkarzinoms aus chirurgischer Sicht. *Chirurg* 81: 222–230

- 64 Lippert H, Gastinger I (1995) Die chirurgische Qualitätssicherung am Beispiel der operativen Therapie des kolorektalen Karzinoms. *Chirurg* 66: 344
- 65 Localio SA, Eng K, Coppa GF (1983) Abdominosacral resection for midrectal cancer. A fifteen-year experience. *Ann Surg* 198: 320–324
- 66 Lopez-Kostner F, Lavery IC, Hool GR, Rybicki LA, Fazio VW (1998) Total mesorectal excision is not necessary for cancers of the upper rectum. *Surgery* 124: 612–618
- 67 Marchand LL, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC (1997) Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Research* 57: 4787–7494
- 68 Martling AL, Holm T, Rutqvist LE et al. (2000) Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. *Lancet* 356: 93–96
- 69 Marusch F, Koch A, Schmidt U et al. (2001) Hospital caseload and the results achieved in patients with rectal cancer. *Br J Surg* 88: 1397–1402
- 70 Marusch F, Koch A, Schmidt U, Meyer L et al. (2003) Stellenwert der Rektumexstirpation im Therapiekonzept des tief sitzenden Rektumkarzinoms. *Chirurg* 74: 341–352
- 71 McArdle CS, Hole D (1991) Impact of variability among surgeons on postoperative morbidity and mortality and ultimate survival. *BMJ* 302: 1501–1505
- 72 McCall JL, Cox MR, Wattchow DA (1995) Analysis of local recurrence rates after surgery alone for rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 10 (3): 126–132
- 73 McFarlane JK, Ryall RDH, Heald RJ (1993) Mesorectal Excision for rectal cancer. *Lancet* 341: 457–460
- 74 Minsky BD, Mies C, Rich TA, et al. (1989) Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 311–318

- 75 Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. (2007) Obesity and risk of colorectal cancer: a metaanalysis of 31 studies with 70,000 events.
Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 16: 2533–2547
- 76 Mörschel M, Heintz A, Dienes H-P, Junginger Th (1996) Lymphknotendisektion, Stadienverschiebung und perioperatives Risiko beim Rectumcarcinom.
Chirurg 67: 915–920
- 77 Muto T, Bussey HJ, Morson BC (1975) The evolution of cancer of the colon and rectum. Cancer 36: 2251–2270
- 78 Neubauer G, Minartz C (2007) Prävention von Darmkrebs: wirksam und kostengünstig. Die BKK 6: 265–270
- 79 Pahlman L, Glimelius B (1984) Local recurrences after surgical treatment for rectal carcinoma. Acta Chir Scand 150: 331–335
- 80 Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. (2007) The TME trial after a median follow-up of 6 years: Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 246 (5): 693–701
- 81 Phillips RKS, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP (1984) Local recurrence following “curative” surgery for large bowel cancer: II. The rectum and rectosigmoid. Br J Surg 71: 17–20
- 82 Pollet WG, Nicholss RJ (1983) The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. Ann Surg 198: 159–163
- 83 Powell DR, Suwamichkul A, Cubbage ML, DePaolis LA, Snuggs MB, Lee PD (1991) Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor binding protein-1. J Biol Chem. 266: 18868–18876
- 84 Preiss C, Dorndorf W, Hagmann FG, Schmieder A (eds) (2000) Onkologie 2000 Empfehlungen zur Therapie. Zuckerschwerdt, München–Bern–Wien–New York

- 85 Quirke P, Durdey P, Dixon MF et al. (1986) Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 2: 996–999
- 86 Renzulli P, Laffer UT (2005) Learning curve: the surgeon as a prognostic factor in colorectal cancer surgery. *Recent Res Cancer Res* 165: 86–104
- 87 Rich T, Gunderson LL, Lew R, Galdibini JJ, Cohen AM, Donaldson G (1983) Patterns of recurrence of rectal cancer after potentially curative surgery. *Cancer* 52: 1317–1329
- 88 Robert-Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (2010) Krebs in Deutschland 2005–2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe, Berlin
- 89 Roncucci L, Fante R, Losi L, Di Gregorio C et al. (1996) Survival for colon and rectal cancer in a population based cancer registry. *Eur J Cancer* 32 A(2): 295–302
- 90 Sauer R, Becker H, Hohenberger W et al. German Rectal Cancer Group (2004) Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 351: 1731–1740
- 91 Sauer J, Sobolewski K, Dommisch K (2009) Neoadjuvante und adjuvante Therapie bei Rektumkarzinom in der Praxis. Wieviele Patienten gelangen tatsächlich in multimodale Therapiekonzepte? Eine Analyse des Tumorzentrums Schwerin. *Zentralbl Chir* 134: 450 – 454
- 92 Safi F, Beyer HG (1993) The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 17: 417–424
- 93 Safi F (1996) Rezidive und Überlebensraten nach chirurgischer Therapie von Rektumkarzinomen. *Chirurg* 67: 821
- 94 Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, Adler G. et al. (2008) S–3 Leitlinie „Kolorektales Karzinom“. *Z Gastroenterol* 46: 1–73

- 95 Schwenk W, Huckle HP, Graupe F, Stock W (1995) Ist der Chirurg ein prognostisch relevanter Faktor nach R0-Resektion kolorektaler Karzinome? Chirurg 66: 334-343
- 96 Sobin L H, Wittekind C (eds) (2002) TNM Classification of malignant tumours – 6th edition. International Union against cancer (UICC). Wiley-Liss, New York
- 97 Staib L, Link KH, Blatz A, Beger HG (2002) Surgery of colorectal cancer: surgical morbidity and five- and ten-year results in 2400 patients. World J Surg 26: 59-66
- 98 Stocchi L, Nelson H, Sargent DJ, et al. NCCTG (2001) Impact of surgical and pathologic variables in rectal cancer: a United States community and cooperative group report. J Clin Oncol 19: 3895-3902
- 99 Takebayashi Y, Aklyama S, Yamada K et al. (1996) Angiogenesis as an unfavorable prognostic factor in human colorectal carcinoma. Cancer 78: 226-231
- 100 Talbot I, Ritchie S, Leighton MH et al. (1980) The clinical significance of invasion of veins by rectal cancer. Br J Surg 67: 439-442
- 101 Tannapfel A, Neid M, Aust D, Baretton G (2010) The origins of colorectal carcinoma: specific nomenclature for different pathways and precursor lesions. Dtsch Arztebl 107 (43): 760-766
- 102 Thomas RM, Sobin H (1995) Gastrointestinal cancer. Cancer 75: 154-170
- 103 Tumorzentrum München:
www.tumorregister-muenchen.de/facts/specific_analysis.php Zugriff 01.11.2011
- 104 Ulrich A, Himmer K, Koch M et al. (2007) Location of rectal cancer within the circumference of the rectum does not influence lymph node status. Ann Sur Oncol 14 (8): 2257-2262
- 105 Vernava AM, Moran M (1992) A prospective evaluation of distal margins in carcinoma of the rectum. Surg Gynecol Obstet 175: 333-336
- 106 Vogelstein B, Kinzler KW (1993) The multistep nature of cancer. Trends Genet 9: 138-141

- 107 Will JC, Galuska DA, Vinicor F, Calle EE (1998) Colorectal cancer: Another complication of diabetes mellitus? *Am J Epidemiol* 147: 816–825
- 108 Willis S, Schumelick V (2010) Rektumkarziom. In: Siewert J R et al. (eds) *Praxis der Viszeralchirurgie, Onkologische Chirurgie*. Springer Medizin, Berlin Heidelberg 3.Auflage, pp 714–731
- 109 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD (2004) Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology* 127: 1044–1050
- 110 Yang YX, Hennessy S, Lewis JD (2005) Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 587–594

7 Dank

An erster Stelle möchte ich mich besonders herzlich bei Herrn PD Dr. Gräber für die Überlassung des Dissertationsthemas und die von Anfang an sehr gute Betreuung bedanken. Mit großem Engagement unterstützte er die Entstehung der Arbeit und stand mir bei Schwierigkeiten stets mit wertvollen Ratschlägen zur Seite.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Schilling, ehemaliger Direktor der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Viszeral-, Gefäß- und Kinderchirurgie am Universitätsklinikum Homburg/Saar, für die Bereitstellung der Patientendaten als Grundlage dieser Arbeit. Als Ansprechpartner der Chirurgie und als der Verantwortliche für die Datenbank kolorektaler Karzinome danke ich zudem Herrn Oberarzt Dr. Schuld.

Frau Stegmaier und Herrn Holleczeck vom epidemiologischen Krebsregister Saarland danke ich für die gute Zusammenarbeit und die Bereitstellung der erforderlichen Sterbe- und Rezidivdaten.

Zuletzt möchte ich mich bei Sarah und meiner Familie für ihre Unterstützung während der letzten Monate bedanken.

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Torsten David Roberg
Geboren: am 28.12.1985 in Neuwied
Staatsangehörigkeit: Deutschland
Konfession: römisch-katholisch
Familienstand: ledig
Eltern: Dr. med. Alexander Roberg, Astrid von Landenberg-Roberg

Schulbildung

1992–1996 Keune-Grundschule Trier
1996–2005 Max-Planck-Gymnasium Trier
08.03.2005 Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst

07/2005–04/2006 Grundwehrdienstleistender im Sanitätsdienst der Bundeswehr

Studium

08/2006–06/2008 Studium der Humanmedizin –Vorklinik–
Semmelweis Universität zu Budapest/Ungarn
27.06.2008 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
seit 10/2008 Studium der Humanmedizin –Klinik–
Universität des Saarlandes
02/2012–01/2013 Student im Praktischen Jahr